

Bronquiolitis

R. Ayerbe García, P. Guerrero Zamora, L. Marín Barrera

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, 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^(1,3). 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⁽³⁾.

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

TABLA 1. Clasificación clínica de las 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
 - 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

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 clasi-

ficación histológica muestra una mejor correlación con la historia natural de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento⁽³⁾. Esta clasificación, distingue básicamente tres tipos de bronquiolitis⁽³⁾: 1) bronquiolitis celular, 2) bronquiolitis constrictiva/obliterativa (BC) y 3) bronquiolitis proliferativa/neumonía organizada (NO) (Tabla 2).

No obstante, en los últimos años, al hablar de bronquiolitis se excluye el concepto de bronquiolitis proliferativa/neumonía organizada (NO), patología que cursa con afectación del parénquima pulmonar y se encuadra dentro de las enfermedades intersticiales restrictivas del pulmón. En este capítulo nos centraremos en las enfermedades que afectan concretamente al bronquiolo: "trastornos bronquiales primarios (BP)".

Dado que no existe una clasificación ideal para el uso del clínico que aúne toda la información, nos vamos a guiar por la clasificación propuesta por Myers y Colby⁽⁴⁾, modificada por Ruy y cols.^(1,2,5), que parece más práctica desde el punto de vista clínico (Tabla 3). 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

TABLA 2. Clasificación histológica de las bronquiolitis⁽³⁾.

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
• B. folicular	Hiperplasia linfoide con centros germinales secundarios	Enfermedades del colágeno (especialmente AR y Sjögren), inmunodeficiencia, hipersensibilidad, enfermedad linfoproliferativa, panbronquiolitis difusa
• Panbronquiolitis difusa	Inflamación crónica con macrófagos espumosos en las paredes bronquiales	Síndrome clínico del este asiático, frecuentemente asociado con sinusitis crónica
• B. linfocítica	Infiltración linfocítica en paredes bronquiales	Reacción tras trasplante de pulmón, infección, asociado a neumonía intersticial linfocítica
• B. respiratoria	Macrófagos pigmentados en la luz bronquiolar	Tabaquismo simple o asociado a enfermedad intersticial pulmonar
Bronquiolitis proliferativa	Masas polipoideas de tejido conectivo intaraluminales	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. Clasificación de bronquiolitis por Myers y Colby^(4,5).

Bronquiolitis primarias	<ul style="list-style-type: none"> • Bronquiolitis aguda • Bronquiolitis respiratoria • Bronquiolitis constrictiva/obliterativa • Bronquiolitis folicular • Bronquiolitis difusa por aspiración • Panbronquiolitis difusa • Enfermedad de la vía aérea por inhalación de polvos minerales • Otros
Bronquiolitis asociadas a enfermedades del parénquima	<ul style="list-style-type: none"> • BR-ILD y neumonía descamativa
Bronquiolitis en las enfermedades de la vía aérea gruesa	<ul style="list-style-type: none"> • Asma, EPOC y bronquiectasias

parénquima: BR-ILD y neumonía descamativa y 3) la afectación bronquiolar en las enfermedades de las vías aéreas grandes: asma, EPOC y bronquiectasias.

En la tabla 4 se resumen los factores de riesgo y los patrones histopatológicos y radiológicos de las BP⁽⁶⁾.

En cualquier caso, probablemente lo fundamental para un clínico sea sospechar el diagnóstico en base a la clasificación clínica, reconocer los patrones radiológicos característicos en una tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) (Tabla 5)⁽⁷⁾ 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^(2,5,6).

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⁽⁷⁾, preferentemente, en inspiración y en espiración. En condiciones normales la tomografía axial computarizada de tórax con cortes finos (0,63 a 1,25 mm) no permite ver los bronquiolos, pero la inflamación, fibrosis, dilatación y la ocupación intraluminal y peribronquiolar engruesan sus paredes haciéndolos visibles en la TACAR. Se distinguen unos signos directos y otros indirectos^(3,6,7).

Signos directos de bronquiolitis

1. **Engrosamiento de la pared bronquial.**
2. **Dilatación bronquiolar-bronquiectasias.**
3. **Nódulos centrilobulares y periféricos.** El engrosamiento centrilobular es el primer signo visible de inflamación y se visualiza como pequeños nódulos periféricos. Estos nódulos podrán verse como:
 - Nódulos sólidos asociados a ramificaciones: árbol en brotes (Fig. 1). Nódulos centrilobulares dispuestos 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.
 - Nódulos como imágenes mal definidas parcheadas de consolidación o de vidrio deslustrado. Es frecuente en la bronquiolitis respiratoria y en la bronquiolitis folicular. 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 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 pul-

TABLA 4. Factores de riesgo y patrones histológicos y radiológicos de las bronquiolitis primarias (BP)⁽⁶⁾.

Típos de bronquiolitis	Factores de riesgo	Características istológicas	Patrones radiológicos (TACAR)
Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Generalmente en niños por infección viral • En adultos, por infección, aspiración o inhalación de tóxicos 	Inflamación aguda y crónica de la pequeña vía aérea con necrosis y descamación epitelial	NC con árbol en brote
Respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo 	Macrófagos pigmentados en la luz de los bronquiolos respiratorios	NC subpleurales en vidrio deslustrado; puede verse árbol en brote; con/sin atrapamiento
Obliterativa/constrictiva	<ul style="list-style-type: none"> • En receptores de aloinjerto • Inhalación de tóxicos • Enf. autoinmunes 	Compresión extrínseca bronquiolar por proceso inflamatorio	Atrapamiento aéreo, engrosamiento pared bronquial, bronquiectasias
Folicular	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades autoinmunes; síndromes de inmunodeficiencia (ICV, HIV); infecciones recurrentes 	Folículos linfoides hiperplásicos invadiendo la luz bronquiolar	NC bilaterales generalmente en vidrio deslustrado. Puede haber árbol en brote; con/sin atrapamiento
Panbronquiolitis difusa	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos japoneses de edad media • Sinusitis 	Macrófagos espumosos dentro de la luz bronquiolar y en el intersticio alveolar adyacente	NC en árbol en brote. Al progresar aparecerán bronquiectasias generalmente en bases y periféricas
Por aspiración	<ul style="list-style-type: none"> • ERGE • Alteraciones esofágicas • Alteraciones neurológicas con elevado riesgo de aspiración 	Inflamación crónica de la pared con reacción a cuerpo extraño dentro de los bronquiolos	NC en árbol en brote en LLII con otros hallazgos sugestivos de aspiración (tapones de moco, engrosamiento bronquial, dilatación esofágica, divertículo de Zenker, hernia de hiato...)

NC: nódulos centilobulares; ICV: inmunodeficiencia común variable; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; LLII: lóbulos inferiores.

TABLA 5. Patrones radiológicos de bronquiolitis en TACAR^(7,8).

Sígnos directos	Sígnos indirectos
Dilatación bronquiolar-bronquiectasias	Atelectasias subsegmentarias
Engrosamiento de la pared bronquial	Atrapamiento
Nódulos centrilobulares + sólidos en árbol en brote + en vidrio esmerilado	Atenuación en mosaico o damero de perfusión

monar 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. **Atrapamiento 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^(3,7). En otras enfermedades, como la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa, puede encontrarse en el TACAR un patrón en vidrio deslustrado, pero las áreas de afectación parenquimatosas 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



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

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⁽⁶⁾. 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⁽⁶⁾. Además, es importante conocer que áreas de atrapamiento con mosaico o damero de perfusión puede verse en sujetos sanos hasta en un 20% de casos (siempre con una afectación < 1 segmento)⁽⁷⁾.

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⁽⁹⁾ 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.

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⁾. 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 centroa-

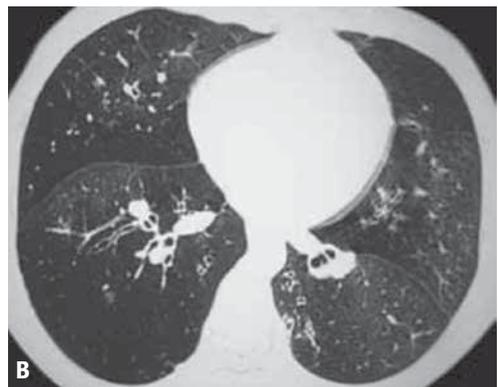
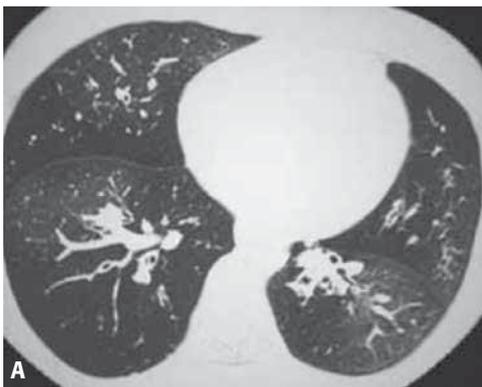


Figura 2. Signo indirecto de bronquiolitis: atenuación en mosaico o damero de perfusión (imágenes en inspiración y espiración). Cortes de alta resolución al mismo nivel en inspiración (A) y espiración (B). En espiración el patrón en mosaico se hace más evidente por atrapamiento de aire en las zonas comprometidas.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

cinares 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*^(1,10). 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⁾. 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⁽³⁾. En cuanto a la recomendación de usar azitromicina 10 mg/kg tres días a la semana, aunque faltan estudios controlados en niños con bronquiolitis postinfecciosa, la buena tolerancia a este fármaco y la experiencia con el mismo en otras patologías obstructivas hace que se recomiende su uso⁽¹¹⁾.

La mortalidad por BA generalmente es menor del 1% pero, en un pequeño número de casos, puede evolucionar a una BC. Ocasionalmente, tras infeccio-

nes 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.

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 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 secundaria a inhalación de tóxicos, la bronquiolitis del paciente trasplantado y la bronquiolitis inducida por drogas.

Además, en los últimos se años se ha descrito otra entidad conocida como "hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas pulmonares" (DIPNECH)^(5,12). Más frecuente en mujeres en edad media de la vida, se caracteriza por la proliferación de células neuroendocrinas en la pared de las vías aéreas. La clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud de 2015 lo incluye como una lesión preinvasiva. Se sospechará por el hallazgo en un TACAR de un patrón de atenuación en mosaico y múltiples nódulos centroacinares.

Puede cursar de manera asintomática, evolucionar a un tumor carcinoide o a obstrucción progresiva de la vía aérea. La situación final es una "bronquiolitis constrictiva asociada a DIPNECH". Para su diagnóstico se requiere biopsia quirúrgica. No existe un tratamiento óptimo y si hay una mala evolución a insuficiencia respiratoria grave puede ser necesario trasplante pulmonar.

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, diacetilo, cloro, etc.)⁽¹³⁾, 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⁽⁵⁾. De hecho, a día de hoy, podemos hablar de una "bronquiolitis ocupacional"⁽¹³⁾, aunque generalmente su diagnóstico en pacientes expuestos es tardío por falta de sospecha y error diagnóstico con otras entidades más frecuentes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el asma bronquial. La causa más frecuente de este tipo de bronquiolitis es tras la exposición a dióxido de nitrógeno pero, en los últimos años, se han descrito muchos casos en trabajadores de plantas de producción de palomitas por la exposición a diacetilo^(14,15), y otros aromatizantes⁽¹³⁾, en relación con la industria del plástico reforzado con fibra de vidrio⁽¹³⁾, así como en soldados de la guerra de Iraq y Afganistán, en probable relación con niveles tóxicos de dióxido de sulfuro por la exposición a minas de azufre^(13,16,17). 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. Más recientemente, se han publicado casos relacionados con los dispositivos susceptibles de liberación de nicotina (DSLN) o cigarrillos electrónicos que pueden contener diacetilo y otros aromatizantes^(19,20). El daño pulmonar asociado a los cigarrillos electrónicos es aún limitado. En la mayoría de los casos, se presenta de forma aguda o subaguda, como consolidaciones de predominio basal e infiltrados en vidrio deslustrado en la radiografía de tórax, aunque la afectación radiológica puede ser variable. No presenta una histología patognomónica, pero suele acompañarse de macrófagos espumosos y vacuolización de neumocitos, con

predominio de neutrófilos; el tratamiento más usado han sido los corticoides sistémicos⁽¹⁹⁾.

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 (HSCT)⁽²¹⁾, trasplante cardíaco y trasplante de pulmón (TP)^(1,6). La supervivencia a cinco años tras un TP sigue siendo de un 50-70%⁽²²⁾, mucho menor que en otros trasplantes de órgano sólido. La causa de esta elevada mortalidad, mantenida en los últimos 35 años, es el rechazo crónico del injerto que ocurrirá hasta en un 50% de los pacientes trasplantados^(22,23). Dado lo difícil de un diagnóstico preciso precoz a partir de muestras obtenidas por BTB, desde 1993, se utiliza el término de "síndrome de bronquiolitis obliterante (SOB)"^(23,24) 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 seis 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. 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 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⁽²²⁾. Los hallazgos histológicos sugestivos de BOS serán bronquiolitis obliterante con inflamación crónica y fibrosis del tracto respiratorio.

En el año 2010 se introduce otro concepto dentro del rechazo pulmonar crónico: síndrome de aloinjerto restrictivo (RAS), que cursa con patrón ventilatorio restrictivo y peor pronóstico que el SOB. Las muestras de

tejido muestran lesiones inflamatorias y fibróticas en el tracto respiratorio, así como en la pleura visceral y en el tejido pulmonar periférico. Podrían considerarse dos fenotipos distintos dentro del rechazo crónico del injerto sin conocerse, a día de hoy, las causas por las que se desarrolle un cuadro u otro⁽²²⁾.

El tratamiento con macrólidos y, concretamente, con azitromicina⁽²⁵⁾, 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. 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 interleuquina 8 en los pacientes respondedores⁽²⁵⁾. Modificaciones en el tratamiento inmunosupresor cambiando de ciclosporina a tacrolimus o de azatioprina a micofenolato podría estabilizar la evolución del SOB.

Bronquiolitis inducida por drogas

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⁽²⁶⁾.

Bronquiolitis folicular

Se caracteriza por una hiperplasia linfoide no neoplásica a lo largo de la vía aérea y desarrollo de folículos linfoides y centros germinales de distribución peribronquial o peribronquiolar. Si la afectación se extiende a los septos alveolares y al intersticio hablaríamos de una neumonía intersticial linfoide^(5,6,27). Puede tratarse de un hallazgo único o asociarse a bronquiectasias o asma, entre otras. Suele asociarse a situaciones en las que existe activación del sistema inmune, incluyendo enfermedades del tejido conectivo (artritis reumatoide y síndrome de Sjögren), inmunodeficiencia: congénita o adquirida como SIDA o inmunodeficiencia común variable (ICV) e infecciones. En raras ocasiones no se conoce su causa. El TACAR muestra pequeños nódulos bilaterales con distribución centrilobulillar o peribronquiolar y se pueden ver áreas de vidrio deslustrado parcheadas bilaterales de distribución no segmentaria (Tabla 4). El tratamiento será el de su enfermedad de base. En pacientes con ICV se ha utilizado rituximab y azatioprina asociado a tratamiento sustitutivo con inmu-

noglobulinas. En los casos idiopáticos se describe la posible utilidad de los corticoides y los macrólidos^(6, 27).

Bronquiolitis difusa por aspiración

Es una forma de bronquiolitis secundaria a episodios de aspiración repetidos en pacientes con factores de riesgo como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), uso de sedantes, enfermedades neurológicas, alteraciones esofágicas etc. En la tabla 4 se describen los hallazgos histológicos y radiológicos característicos de esta entidad. Es importante su sospecha para llegar al diagnóstico. El tratamiento será el de los factores de riesgo que lo provocan.

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⁽²⁸⁾.

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 cinco 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 citoquinas proinflamatorias, incluidas la IL-8 y la IL-1 beta⁽²⁸⁾.

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⁽²⁹⁾. 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⁽²⁹⁾. 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⁽⁹⁾. 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 diagnóstico se realizará en base a la sospecha clínica en un paciente fumador con los hallazgos característicos del TACAR y, mejor si contamos con un lavado broncoalveolar compatible: presencia de macrófagos pigmentados sin linfocitosis. Si se sospecha otra enfermedad intersticial pulmonar podría ser necesaria la biopsia quirúrgica.

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). No está clara la utilidad de los corticoides y parece que solo un 1/3 de los pacientes mejoran tras la suspensión del tabaco y tratamiento con corticoides, aunque la supervivencia es prolongada y no se han descrito muertes relacionadas con la BR-EPID.

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^(27,30). Es importante señalar que alrededor del 40% de los pacientes no trasplantados que tienen BC sufren algún tipo de conectivopatía, en particular AR⁽³⁾, y se estima que más del 68% de los pacientes con AR asintomáticos tendrán alteraciones en el TACAR sugestivas de enfermedad bronquiolar⁽³⁰⁾. 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

- Ryu JH, Meyers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 1277-92.
- Ryu JH. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Curr Opin Pulmon Med.* 2006; 12: 145-51.
- Garibaldi BT, Illei P, Danoff SK. Bronchiolitis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2012; 32: 601-19.
- Myers J, Colby T. Pathological manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med.* 1993; 14: 611-22.
- Ryu JH, Azadeh N, Samhouri B, Yi E. Recent advances in the understanding of bronchiolitis in adults. *F1000Research.* 2020; 9(F1000 Faculty Rev): 568.
- Swaminathan AC, Carney JM, Tailor TD, Palmer SM. Overview and Challenges of Bronchiolar Disorders. *Ann Am Thorac Soc.* 2020; 17(3): 253-63.
- Winningham PJ, Martínez-Jiménez S, Rosado-de-Christenson ML, Betancourt SL, Restrepo CS, Eraso A. Bronchiolitis: A Practical Approach for the General Radiologist. *Radiographics.* 2017; 37(3): 777-94.
- Franquet T. TACAR en las enfermedades de la pequeña vía aérea. Barcelona: Temis Medical; 2015. p. 20-3.
- Niewoehner D, Klinerman J, Rice D. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med.* 1974; 291: 755-8.
- Kyler KE, McCulloh RJ. Current Concepts in the Evaluation and Management of Bronchiolitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2018; 32(1): 35-45.
- Jerkic SP, Brinkmann F, Calder A, Casey A, Dishop M, Griese M, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: diagnostic workup and therapeutic options: A workshop report. *Can Respir J.* 2020; 2020: 585282.
- Carr LL, Kern JA, Deutsch GH. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and neuroendocrine hyperplasia of infancy. *Clin Chest Med.* 2016; 37(3): 579-87.
- Nett RJ, Harvey RR, Cummings KJ. Occupational bronchiolitis an Update. *Clin Chest Med.* 2020; 41(4): 661-86.
- 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.
- Kreiss K, Goma A, Kullman G, Fedan K, Simoes EJ, Enright PL. Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant. *N Engl J Med.* 2002; 347(5): 330-8.
- King MS, Eisneberg R, Newman JH, Toller JJ, Harrell Jr FE, Nian H, et al. Constrictive bronchiolitis in soldiers returning from Iraq and Afghanistan. *N England J Med.* 2011; 365: 222-30.
- Garshick E, Abraham JH, Baird CP, Ciminera P, Downey GP, Falvo MJ, et al. Respiratory health after military service in southwest Asia and Afghanistan. An official american thoracic society workshop report. *Ann Am Thorac Soc.* 2019; 16(8): e1-16.
- Ghanei M, Harandi AA, Tazelaar HD. Isolated bronchiolitis obliterans: high incidence and diagnosis following terrorist attacks. *Inhal Toxicol.* 2012; 24: 340-1.
- Atkins G, Drescher F. Acute inhalational lung injury related to the use of electronic nicotine delivery system (ENDS). *Chest.* 2015; 148(4): 83A.
- Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, Vaszar LT, Swanson KL, Cecchini MJ, et al. Pathology of vaping-associated lung injury. *N Engl J Med.* 2019; 381:1780-1.
- Bergeron A, Chevret S, Peffault de Latour R, Chagnon K, de Margerie-Mellon C, Vivière F, et al. Noninfectious lung Complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J.* 2018; 51(5): 1702617.
- Yoshiyasu N, Sato M. Chronic lung allograft dysfunction post-lung transplantation: the era of bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome. *World J Transplant.* 2020; 10(5): 104-16.
- Verleden SE, Sacreas A, Vos R, VANAudenaerde BM, Verleden GM. Advances in Understanding Bronchiolitis Obliterans After Lung Transplantation. *Chest.* 2016; 150(1): 219-25.
- Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hetz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 297-310.
- Gan CT-J, Ward C, Meachery G, Lordan JL, Fischer AJ, Corris PA. Longterm effect of azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome. *BMJ Open Resp Res.* 2019; 6: e000465.
- Shen T, Braude S. Obliterative bronchiolitis after rituximab administration: a new manifestation of rituximab-associated pulmonary toxicity. *Intern Med J.* 2012; 42: 597-9.
- Tashtoush B, Okafor NC, Ramirez JF, Smolley L. Follicular bronchiolitis: a literature review. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9: OE01-5.
- Kudoh S, Keicho N. Diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med.* 2012; 33: 297-305.
- 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.
- Pappas K. Bronchiolitis and bronchial disorders in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2011; 17: 316-24.