

Bronquiolitis obliterante posinfecciosa

Postinfectious bronchiolitis obliterans

Dr. Alejandro J. Colom^a y Dr. Alejandro M. Teper^a

RESUMEN

La bronquiolitis obliterante es una enfermedad pulmonar crónica infrecuente y grave producto de una lesión del tracto respiratorio inferior.

Puede ocurrir luego de un trasplante de médula ósea o de pulmón, de enfermedades infecciosas o, menos frecuentemente, luego de inhalaciones tóxicas o enfermedades del tejido conectivo. La patología, patogenia y biología molecular, como así también el mejor tratamiento para la bronquiolitis obliterante son áreas aún en investigación. Esta revisión discute el estado actual del conocimiento en las diferentes áreas de la bronquiolitis obliterante secundaria a una lesión infecciosa.

Palabras clave: adenovirus, insuficiencia respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

SUMMARY

Bronchiolitis obliterans is an uncommon and severe form of chronic obstructive lung disease that results from an insult to the lower respiratory tract. The bronchiolitis obliterans was described as a complication of graft versus host disease in bone marrow or lung transplant recipients. Bronchiolitis obliterans is most commonly seen in children after severe viral lower respiratory tract infections. The understanding of pathology, pathogenesis and molecular pathology, as well as the best treatment in bronchiolitis obliterans remain the subject of ongoing investigations. This review discusses our current knowledge on the different areas of bronchiolitis obliterans associated to infectious disease.

Key words: adenovirus, respiratory insufficiency, chronic obstructive lung disease.

presión de un rechazo crónico en pacientes con trasplante pulmonar.^{2,3} En muchas partes del mundo, la BO es más frecuente en niños secundaria a una lesión viral grave del tracto respiratorio inferior.⁴⁻⁸ Diferentes virus respiratorios, especialmente adenovirus (AV), han sido asociados con el desarrollo de esta enfermedad.⁹⁻¹⁷ (Tabla 1).

Esta revisión tratará los diferentes aspectos de la BO asociada a infección viral.

HISTORIA Y PREVALENCIA

La primera descripción de las características histológicas de la bronquiolitis obliterante fue publicada por el anatomopatólogo alemán Lange, en 1901, quien describió una serie de pacientes con tos seca y disnea de evolución tórpida.¹⁸ Años más tarde, en 1941, se publicó un informe retrospectivo de 42.000 autopsias con un único hallazgo de BO.¹⁹ En 1988, Hardy y col. publican otro estudio retrospectivo sobre 2.897 autopsias y 244 biopsias/lobectomías, confirmando un total de 19 casos de BO.¹ Estos estudios, entre otros, intentaron describir la prevalencia de la enfermedad, que aún es incierta.

El interés sobre esta entidad aumentó con la

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis obliterante (BO) es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica infrecuente y grave, debida a una lesión de la vía aérea inferior.¹ Se han publicado casos de BO secundarios al síndrome de Stevens-Johnson, como así también luego del trasplante de médula ósea, o como ex-

TABLA 1. Entidades clínicas asociadas a bronquiolitis obliterante

Trasplante	Injerto contra huésped postrasplante de médula ósea	
	Rechazo crónico postrasplante pulmonar	
Infecciones	Virus	Adenovirus: 3, 5, 7h, 21
		Influenza
		Parainfluenza
		Sarampión
	<i>Mycoplasma</i>	
Misceláneos	Enfermedades del tejido conectivo	
	Inhalación de tóxicos (NH ₃ , NO ₂)	
	Polvos minerales	
	Drogas	
	Aspiración	

a. Centro Respiratorio, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Buenos Aires.

Conflicto de intereses: nada que declarar.

Correspondencia: Dr. Alejandro Colom
acolom@gmail.com

Recibido: 15-8-08. Aceptado: 14-10-08

publicación de diferentes infecciones asociadas a BO. Murtagh y col. publicaron los primeros casos de infección respiratoria grave por adenovirus en la Argentina en 1979.²⁰ En los últimos años surgieron casuísticas de diferentes países, como Chile,⁶ Brasil,⁵ Corea,⁸ Turquía⁷ y Argentina.^{4,21}

Estas publicaciones revelan diferente prevalencia de esta enfermedad en las distintas partes del mundo. En Europa y EE.UU. la mayoría de los casos son secundarios a trasplantes de médula ósea y pulmonar; en el cono sur de Sudamérica, los casos son principalmente secundarios a infecciones, en especial por AV.

El primer informe de BO postrasplante data de 1968, cuando Hardy y col. publicaron el desarrollo de la enfermedad luego de un autotrasplante pulmonar en perros.²² Años más tarde, en 1984, Burke y col publican el primer informe sobre seres humanos.²³ Con el aumento del número de trasplantes, la publicación de casos de BO fue en aumento; una búsqueda en Medline muestra que, durante el año 2007, se publicaron 96 comunicaciones de BO postrasplante.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La bronquiolitis obliterante se caracteriza por la oclusión parcial o total del lumen de los bronquiolos respiratorios y terminales por tejido inflamatorio y fibrosis.¹

Es interesante destacar la similitud de los hallazgos patológicos en las diferentes etiologías de BO, sugiriendo que la BO sería el proceso final de respuesta a diferentes injurias del tracto respiratorio inferior.

La BO puede ser dividida, desde la patología, en dos categorías mayores. La primera es la BO proliferativa caracterizada por obstrucción del lumen de la pequeña vía aérea por pólipos constituidos por tejido de granulación.²⁴ En los casos que el tejido de granulación se extiende a los alvéolos, la lesión se denomina BO con neumonía organizada (BOOP). La segunda categoría es la BO constrictiva,^{25,26} que se caracteriza por fibrosis peribronquiolar con diferentes grados de estrechamiento del lumen.¹⁶

La BO posinfecciosa se caracteriza principalmente por un patrón de BO constrictiva, con diferentes grados de inflamación y obliteración de la vía aérea. Otros signos de enfermedad de la vía aérea, como la inflamación bronquiolar, mucostasis, acumulación de macrófagos, distorsión y dilatación bronquiolar, son frecuentes en estos pacientes.¹ El análisis de su histología se encuentra limitado por el carácter multifocal de la enfermedad.

ETIOLOGÍA

La BO posinfecciosa se observa frecuentemente luego de una infección viral. Diferentes virus respiratorios, el virus sincicial respiratorio (VSR),¹⁰ parainfluenza,¹¹ influenza,¹² y especialmente el AV,¹³ han sido asociados con lesión viral generadora de BO. Otras etiologías incluyen *Mycoplasma pneumoniae*,⁸ virus del sarampión,¹⁴ *Legionella pneumophila*,¹⁵ *Bordetella pertussis*¹⁶ y el virus de la inmunodeficiencia humana-1.¹⁷ La infección por citomegalovirus en trasplante pulmonar también se asocia con el desarrollo de BO.^{2,3}

Se describen a continuación las características de los principales agentes etiológicos:

Adenovirus: Realizamos un estudio de casos y controles que incluyó 109 casos (con bronquiolitis que produjeron BO) y 99 controles (pacientes con bronquiolitis que no desencadenaron BO), que demostró que los mayores factores de riesgo para desarrollar BO fueron la infección por adenovirus (cociente de probabilidades [odds ratio], OR: 49) y el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica (OR: 11). A pesar de que los requerimientos de asistencia ventilatoria mecánica fueron un factor de riesgo independiente, los resultados no identifican si la asistencia ventilatoria causa la lesión por sí misma o si sólo sirve como un indicador de la gravedad de la enfermedad.⁴ El rol central de la infección por adenovirus en el desarrollo de la BO fue ampliamente documentado. En nuestro estudio, el 72% de los pacientes que desarrollaron la enfermedad presentaron infección por AV.⁴ Desde 1984, un nuevo genotipo de adenovirus, AV7h, fue descrito como uno de los serotipos de mayor virulencia, pero otros AV, como los serotipos 3, 5, y 21, pueden también causar BO.²⁷

El adenovirus 7 se presenta en el 20% de todas las infecciones por AV comunicadas a la Organización Mundial de la Salud. El hemisferio sur muestra una mayor incidencia de AV 4 y 7, y subgénero B (sin AV3 y 7).²⁷ Entre 1991 y 1994, se realizaron estudios epidemiológicos en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda baja en Argentina, Chile y Uruguay; identificaron que el 71% de las infecciones por AV eran debidas a miembros del subgénero B, el 61,2% de ellos correspondieron al genoma 7h.^{27,28} Otros estudios muestran que la prevalencia global de los genotipos de AV cambia durante el tiempo y según las regiones geográficas, lo que hace difícil el desarrollo de vacuna con aplicabilidad global.²⁹

Se describen 3 tipos diferentes de epidemias de AV:³⁰ 1) epidemias que ocurren durante los meses

de invierno entre lactantes institucionalizados (en general menores de 2 años) y producen altas tasas de infecciones graves y óbito; 2) periódicos brotes epidémicos no estacionales en forma comunitaria que compromete en niños mayores y adultos con infrecuentes secuelas respiratorias; y 3) brotes epidémicos de enfermedades respiratorias agudas entre reclutas militares.

Los pacientes con infección grave por AV presentan complejos inmunitarios con antígenos de AV en el pulmón, como también altos niveles séricos de interleuquina-6, interleuquina-8 y factor de necrosis tumoral- α .^{31,32}

La susceptibilidad para desarrollar BO parece estar asociada al origen geográfico de los grupos humanos. La población de niños nativos de Nueva Zelanda, Canadá, Alaska y Sudamérica muestra mayor incidencia de BO posinfecciosa que poblaciones de Europa y otras regiones de América.^{33,34} Recientes estudios desarrollados en la Argentina, en pacientes con BO posinfecciosa, señalan que el HLA haplotipo DR8-DQB1*0302 y los ancestros nativos americanos, determinados por marcadores ADNmt, se encuentran aumentados con respecto a un grupo control.^{21,35}

Los estudios son limitados, pero la respuesta inmunológica innata jugaría un rol preponderante en la gravedad de la infección por AV, en el desarrollo de BO en poblaciones predisuestas.^{31,32,36}

Mycoplasma pneumoniae: La infección por *Mycoplasma* es una causa frecuente de neumonía atípica en niños mayores y fue identificada como etiología de BO en 1986. El desarrollo de BO en pacientes con infección por *Mycoplasma* es una rara complicación. Estudios realizados en Malasia y Corea muestran esta infección como la segunda etiolo-

gía de BO detrás de la infección por AV. En estos informes la infección por *Mycoplasma* se presentó en el 20% de los pacientes, la mayoría secundarios a brotes epidémicos de *Mycoplasma* en la década de 1990.^{8,37}

Virus sincicial respiratorio: La infección por VSR ocurre en forma epidémica durante los meses de invierno y es la etiología más frecuente de bronquiolitis. La asociación entre BO y VSR fue publicada en raras ocasiones. La patogenia de la BO en estos pacientes no ha sido aclarada y es causa de escepticismo, debido a que la infección por VSR es muy frecuente y el desarrollo de BO es sólo excepcional. La infección simultánea por VSR y AV ha sido comunicada. En estos casos parece más probable que la BO se deba a la infección por AV.^{38,39}

Influenza: El 20% de los pacientes con influenza desarrollan complicaciones, sobre todo los niños pequeños (0-4 años). A pesar de ello, la BO es una rara complicación de la infección por influenza, con sólo pocos casos informados en lactantes y niños pequeños.¹²

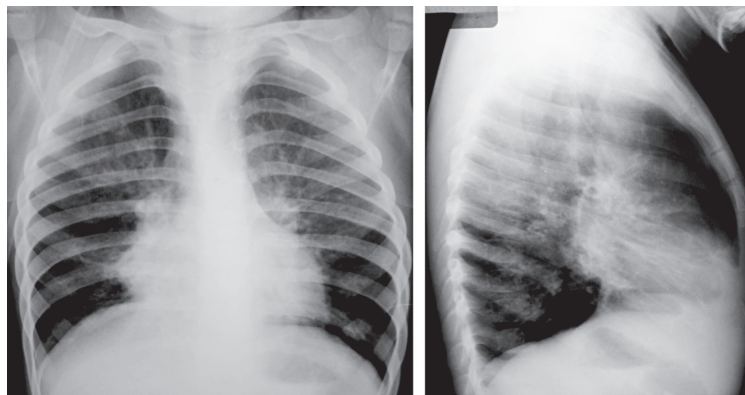
Virus del sarampión: La BO es una infrecuente pero reconocida complicación del sarampión. La carga viral y el estado inicial de la inmunidad, como la persistencia del virus en el parénquima pulmonar, probablemente determinen el daño pulmonar crónico.¹⁴

HALLAZGOS CLÍNICOS

En nuestra cohorte de pacientes con BO posinfecciosa,⁴ la enfermedad comenzó en niños a muy temprana edad, menores de 6 meses; a pesar de ello, la edad no demostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de BO posinfecciosa.

Inicialmente, los pacientes comienzan con sín-

FIGURA 1. Radiografía de tórax de una paciente con bronquiolitis obliterante posinfecciosa, con atrapamiento aéreo, atelectasias y bronquiectasias



tomas que no difieren de una bronquiolitis típica por VSR. Durante el examen inicial la mayoría de los pacientes presentan obstrucción bronquial grave con hipoxemia y, en muchos casos, se requiere asistencia ventilatoria mecánica. Los hallazgos al examen físico son inespecíficos. La auscultación presenta sibilancias y rales diseminados en ambas playas pulmonares.

En un paciente con infección por AV que luego de 3 semanas de evolución no mejora, debe sospecharse el desarrollo de BO.

Cuando las características clínicas del paciente se estabilizan, se observa taquipnea persistente, tórax rígido, sibilancias y tos productiva permanente. La oximetría de pulso revela que la saturación de oxígeno se encuentra disminuida.⁴

Otros pacientes, inicialmente, adquieren una neumonía por AV en forma intrahospitalaria, con compromiso respiratorio grave (uso de músculos accesorios y rales); presentan evolución similar y requieren largas hospitalizaciones y cuidados intensivos.⁶

DIAGNÓSTICO

Las imágenes de las placas de tórax son inespecíficas, muestran atrapamiento aéreo, atelectasias, engrosamiento peribronquial y áreas con patrón en panal de abejas (Figura 1). Algunos pacientes muestran compromiso unilateral de un lóbulo/pulmón, con un área de hiperclaridad en un lóbulo/pulmón más pequeño, conocido como síndrome

de Swyer-James⁴⁰ o MacLeod.⁴¹ Estas imágenes son debidas a la pérdida de la estructura vascular y atrapamiento aéreo. (Figura 1)

La centellografía pulmonar muestra defectos de perfusión, con patrón subsegmentario, segmentario o lobular.⁶ Comparando la perfusión pulmonar con la radiografía de tórax, los defectos en el centellograma corresponden a áreas más afectadas, con engrosamiento bronquial y bronquiectasias. El centellograma de perfusión pulmonar puede no describir la naturaleza de la anomalía broncopulmonar; a pesar de ello, este estudio provee una evaluación objetiva sobre la extensión, distribución y gravedad de la lesión.

Los signos más característicos de BO en la tomografía computada de alta resolución (TCAR) son las áreas con patrón en mosaico. Puede ser debido al cortocircuito vascular desde las zonas hipoventiladas hacia áreas normales o sobreventiladas. La perfusión está disminuida en áreas de atenuación del parénquima debido a la vasoconstricción por hipoxia tisular (Figura 2). Otros signos tomográficos incluyen: atrapamiento aéreo, especialmente observado en espiración, y anomalías bronquiales. El atrapamiento aéreo se puede detectar en espiración en la TCAR, método de estudio que se considera más sensible y precoz cuando se sospecha BO (fue descrito en la BO asociada a trasplante).⁴² En pacientes pequeños, que no colaboran, la posición en decúbito lateral podría resultar de utilidad para identificar atrapamiento aéreo cuando existe un patrón de atenuación pulmonar en mosaico.⁴³

Función pulmonar de lactantes: en pacientes con BO posinfecciosa muestra obstrucción grave y fija de la vía aérea, disminución de la distensibilidad y aumento de la resistencia de la vía aérea.^{4,44} Estos pacientes muestran un compromiso de la pequeña vía aérea más grave que otras patologías, como displasia broncopulmonar o asma, que habitual-

FIGURA 2. Tomografía computada de una paciente con bronquiolitis obliterante posinfecciosa, con patrón en mosaico, atelectasias y bronquiectasia

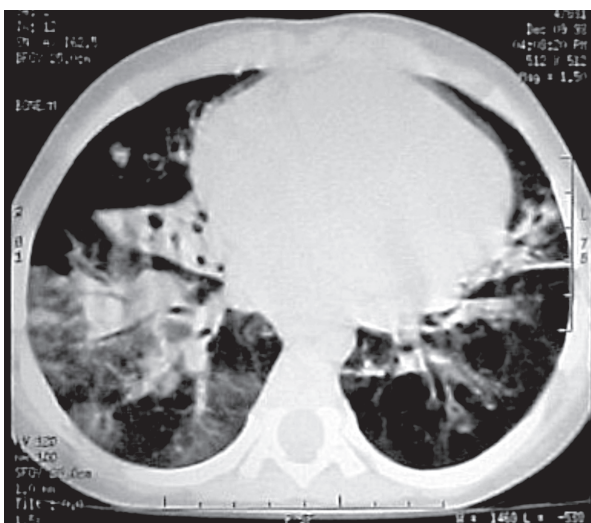


TABLA 2. Puntaje* clínico-radiológico para diagnóstico de bronquiolitis obliterante posinfecciosa

Variable predictora	Valor	
	Presente	Ausente
Historia clínica típica	4	0
Infección por adenovirus	3	0
TCAR con patrón en mosaico	4	0

* Intervalo del puntaje: 0-11.

mente responden a broncodilatadores. Estos hallazgos representan la expresión funcional del daño histopatológico de la BO.

La *biopsia pulmonar* constituye el método de referencia para el diagnóstico de BO. La principal dificultad para su aplicación es el estado clínico del paciente. Durante la etapa diagnóstica, la mayoría se encuentran gravemente comprometidos, lo cual torna difícil la decisión de una biopsia pulmonar a cielo abierto, por su morbilidad y mortalidad. El rendimiento de este procedimiento se encuentra limitado por la distribución en parches del daño pulmonar. Por ello, la biopsia pulmonar se realiza cuando la duda diagnóstica persiste luego de haber realizado todos los procedimientos diagnósticos antes descriptos.

Otro factor asociado con BO es el *reflujo gastroesofágico (RGE)*, frecuente en los pacientes con BO (54%) y que puede deteriorar la función pulmonar. Por el momento no existen estudios publicados sobre la prevalencia de RGE en pacientes con BO; a pesar de ello, el RGE debe ser investigado.

Resumiendo, cuando otras causas de enfermedad pulmonar crónica han sido descartadas, la historia clínica, la radiografía de tórax y la TCAR son suficientes en la mayoría de los casos para confirmar el diagnóstico y diferenciar esta enti-

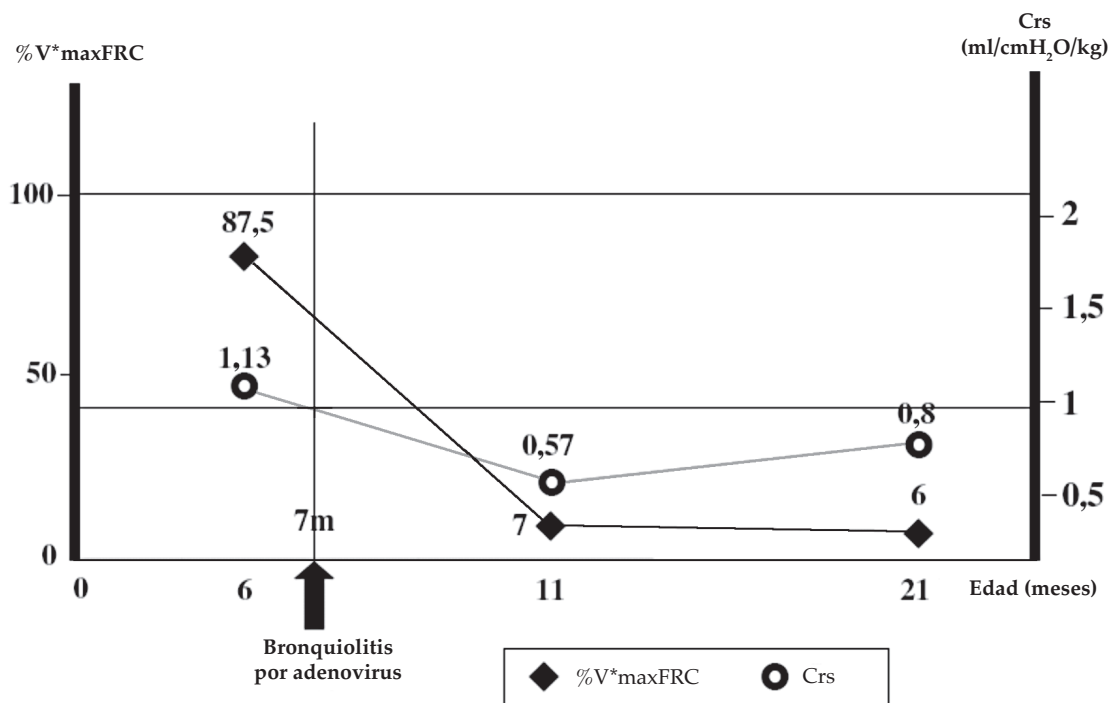
dad de otras. Esta evaluación debiera ser considerada en tándem con la función pulmonar. Si persisten dudas sobre el diagnóstico, se requiere una biopsia pulmonar.

Puntaje clínico-radiológico para el diagnóstico de bronquiolitis obliterante posinfecciosa (BO-Score)

Los criterios diagnósticos para BO postrasplante fueron claramente definidos, no así para la BO posinfecciosa.

El diagnóstico definitivo de BO lo aporta la biopsia de pulmón; su realización presenta alta morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes gravemente enfermos. La función pulmonar tiene un gran valor debido a su patrón característico, pero este no se encuentra disponible para la mayoría de los neumonólogos pediatras. Por ello, recientemente realizamos un estudio para validar los criterios diagnósticos y establecer su precisión para evaluar pacientes con enfermedad pulmonar crónica en pediatría. Se desarrolló y validó un puntaje, donde se privilegió la especificidad sobre la sensibilidad, para aumentar su confiabilidad en los casos positivos. Evaluamos 125 pacientes con enfermedad pulmonar crónica. El resultado fue un puntaje que se construyó

FIGURA 3. Función pulmonar de un niño previamente sano que desarrolló bronquiolitis obliterante



%V*maxFRC: flujo espiratorio máximo a nivel de capacidad residual funcional. Crs: distensibilidad del sistema respiratorio.

asignando puntos a las siguientes variables: "historia clínica típica" (4 puntos), definida como: paciente previamente sano, con un grave episodio de bronquiolitis que desarrolla hipoxemia crónica (O_2 sat $<92\%$), por más de 60 días; "historia de infección por adenovirus" (3 puntos), y "TCAR con patrón en mosaico" (4 puntos) (Tabla 2). Un puntaje ≥ 7 predice el diagnóstico de BO posinfecciosa con alta precisión (especificidad 100% y sensibilidad 67%). Se debe enfatizar que un puntaje negativo (<7) no descarta con certeza el diagnóstico de BO, ya que sólo incluimos en su desarrollo pacientes gravemente enfermos.⁴⁵

EVOLUCIÓN

La mayoría de los pacientes con BO requieren oxígeno suplementario; en nuestra serie, la duración media de este tratamiento fue de 1 año luego del alta. Las reinternaciones son frecuentes y debidas a infecciones de la vía aérea inferior. El número de las internaciones y los requerimientos de oxígeno disminuyen progresivamente durante los años de evolución de la enfermedad.⁴

Se realizó una segunda prueba de la función pulmonar, un año después del diagnóstico, que no fue diferente de la primera prueba de función pulmonar.⁴⁶

En niños mayores, las espirometrías muestran limitación al flujo aéreo, y la pletismografía atrapamiento aéreo, con volumen pulmonar total normal o alto. A pesar de que la función pulmonar se mantiene gravemente comprometida, lo cual revela obstrucción moderada-grave de la vía aérea,⁴⁷ durante la niñez, sólo pocos pacientes requieren oxígeno suplementario. La mecánica respiratoria medida con técnica de oscilación forzada muestra baja distensibilidad (*compliance*) y alta resistencia.⁴⁸

En la mayoría de los pacientes, los defectos de perfusión observados al inicio de la enfermedad persisten y ocasionalmente mejoran.

La mejoría clínica que se observa en estos pacientes puede ser debido al crecimiento pulmonar y, probablemente, no sea un signo de regresión de la patología de la pequeña vía aérea. El pronóstico general de la función pulmonar fue malo en la mayoría de los estudios de cohortes publicados.⁴⁶ (Figura 3).

PRONÓSTICO

La mortalidad de BO posinfecciosa aún no se determinó en forma cierta, varía en las diferentes series comunicadas, debido al diferente grado de gravedad de los pacientes incluidos.

El pronóstico individual en un paciente determinado podría estar relacionado con diferentes factores, como tiempo de requerimiento de oxígeno, gravedad de las reinfecciones de la vía aérea y, probablemente, otros factores.

Se requieren estudios multicéntricos que aporten conocimientos en estas áreas.

TRATAMIENTO

La mayoría de la evidencia sugiere que el daño pulmonar en los pacientes con BO posinfecciosa es mediado por la inmunidad; por ello, las intervenciones terapéuticas se han orientado a suprimir la respuesta inflamatoria. Los tratamientos antiinflamatorios, como corticosteroides, cloroquina, e hidroxilcloroquina se comunicaron en pequeños estudios o informes de casos con resultados poco exitosos.⁴⁹ Como la BO es una enfermedad infrecuente, no se han podido realizar estudios controlados y aleatorizados.

En la patogenia de la BO posinfecciosa se identificaron diferentes citoquinas; entre ellas, el TNF- α (*tumor necrosis factor- α* : factor de necrosis tumoral α) que cumpliría un rol central en la reacción inflamatoria y en la producción de fibroblastos.^{31,32} Se comunicó un caso de tratamiento exitoso de BO postrasplante de médula ósea con un bloqueador del TNF- α (Infliximab) en un niño de 8 años.⁵⁰

Otros estudios sugieren el posible rol del tratamiento de mantenimiento con macrólidos en pacientes con BO, por sus propiedades antiinflamatorias reductoras de los mediadores de la inflamación, como las interleuquinas IL-8, TNF- α y IL-1 β .⁵¹

Cuando la enfermedad está establecida, sin embargo, el principal tratamiento es de apoyo e incluye broncodilatadores, fisioterapia respiratoria, antibióticos para las infecciones respiratorias agudas y, en algunos pacientes, diuréticos. El reflujo gastroesofágico ha sido reconocido cada vez más como un factor que puede contribuir significativamente a la BO, por lo que cuando se detecta, el tratamiento es obligado.

FUTURAS INVESTIGACIONES

La bronquiolitis obliterante posinfecciosa se ha comunicado con mayor prevalencia en ciertas áreas, donde su impacto es significativo. Aunque se han identificado factores de riesgo para su desarrollo, el conocimiento de factores inherentes a la población, como la predisposición genética, es aún escaso.

Los ensayos clínicos de posibles agentes terapéuticos debieran ser estudios multicéntricos con

el fin de incluir un número significativo de pacientes. Factores importantes por considerar son el momento, la dosis y la mejor opción de un agente inmunosupresor para evitar el desarrollo de la enfermedad. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988; 93:460-6.
- Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J Monogr* 2003; 26:158-178.
- Jaramillo A, Fernández FG, Kuo EY, et al. Immune mechanisms in the pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2005; 9(1):84-93.
- Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax* 2006; 61:503-506.
- Zhang L, Irion K, Kozakewich H, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:341-50.
- Castro-Rodríguez J, Daszenies C, García M, et al. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:947-953.
- Yalçina E, Dogrua D, Haliloglub M, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration* 2003; 70:371-375.
- Chang A, Masel J, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol* 1998; 28:23-9.
- Becroft DMO. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol* 1971; 24:72-82.
- Krasinski K. Severe respiratory syncytial virus infection: clinical features, nosocomial acquisition and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4:250-7.
- Welliver R, Wong D, Sun M, et al. Parainfluenza virus bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986; 140:34-40.
- Laraya-Cuasay LR, DeForest A, Huff D, et al. Chronic pulmonary complications of early influenza virus infection in children. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:617-25.
- Simila S, Linna O, Lanning P, et al. Chronic lung damage caused by adenovirus type 7: a ten year follow up study. *Chest* 1981; 80:127-31.
- Wiebicke W, Seidenberg J. Obliterating bronchiolitis following measles. *Pneumologie* 1990; 44(10):1220-2.
- Sato P, Madtes DK, Thorning D, Albert RK. Bronchiolitis obliterans caused by *Legionella pneumophila*. *Chest* 1985; 87:840-842.
- Trimis G, Theodoridou M, Mostrou G, Kakavakis K. Swyer-James (MacLeod's) syndrome following pertussis infection in an infant. *Scand J Infect Dis* 2003; 35:197-199.
- Diaz F, Collazos J, Martínez E, Mayo J. Bronchiolitis obliterans in a patient with HIV infection. *Respir Med* 1997; 91:171-173.
- Lange K. Ueber eine eigenthumliche erkrankung der kleinen bronchien und bronchiolen (bronchitis et bronchiditis obliterans). *Dtsch Arch Klin Med* 1901; 70:342-64.
- LaDue JS. Bronchiolitis fibrosa obliterans. *Arch Med* 1941; 68:372-6.
- Murtagh P, Ortellao G, Siminovich M. Bronquiolitis necrotizante en la infancia. *Rev Hosp Niños Buenos Aires* 1979; 85:78-81.
- Teper AM, Marcos CY, Theiler G, et al. Association between HLA and the incidence of bronchiolitis obliterans (BO) in Argentina. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:382 (Abstract).
- Hino K. Viability of stored lungs. *Transplantation* 1968; 6:25-32.[Medline]
- Burke CM, Theodore J, Dawkins KD, et al. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest* 1984; 86:824-9.(Abstract)
- Bryan C. Diseases characterized by airflow limitation. En: Bryan C, editor. *Pathology of the lungs*. Londres: Churchill Livingstone/Harcourt Publishers, Ltd.; 2000. Págs. 79-120.
- Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14:611-622.
- Schlesinger C, Meyer CA, Veeraraghavan S, Koss MN. Constrictive (obliterative) bronchiolitis: diagnosis, etiology, and a critical review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 1998; 2:321-334.
- Kajon A, Mistchenko A, Videla C, et al. Molecular epidemiology of adenoviruses associated with acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *J Med Virol* 1996; 48:151-6.
- Schmitz H, Wigand R, Heinrich W. Worldwide epidemiology of human adenovirus infections. *Am J Epidemiol* 1983; 117:455-66.
- Purkayastha A, Su J, McGraw J, et al. Genomic and bioinformatics analyses of HAdV-4vac and HAdV-7vac, two human adenovirus (HAdV) strains that constituted original prophylaxis against HAdV-related acute respiratory disease, a reemerging epidemic disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43:3083-94.
- Wadell G, Varsanyi TM, Lord A, Sutton RN. Epidemic outbreaks of adenovirus 7 with special reference to the pathogenicity of adenovirus genome type 7b. *Am J Epidemiol* 1980; 112:619-28.
- Mistchenko AS, Lenzi HL, Thompson FM, et al. Participation of immune complexes in adenovirus infection. *Acta Paediatr* 1992; 81:983-8.
- Mistchenko AS, Diez RA, Mariani AL, et al. Cytokines in adenoviral disease in children: association of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha levels with clinical outcome. *J Pediatr* 1994; 124:714-20.
- Lang W, Howden C, Laws J, et al. Bronchopneumonia with serious sequelae in children with evidence of adenovirus type 21 infection. *BMJ* 1969; 1:73-9.
- Wenman W, Pagtakhan R, Reed M, et al. Adenovirus bronchiolitis in Manitoba. Epidemiologic, clinical and radiologic features. *Chest* 1982; 81:605-9.
- Teper A, Colom A, Bailliet G, et al. Association between the incidence of bronchiolitis obliterans (BO) in Argentine children and their native-american maternal and paternal lineage. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:998. (Abstract)
- Kajon A, Gigliotti A, Harrod K. Acute inflammatory response and remodeling of airway epithelium after sub-species B1 human adenovirus infection of the mouse lower respiratory tract. *J Med Virol* 2003; 71:233-244.
- Leong MA, Nachajon R, Ruchelli E, et al. Bronchitis obliterans due to *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:375-38.
- Massie R, Armstrong D. Bronchiectasis and bronchiolitis obliterans post respiratory syncytial virus infection: think again. *J Paediatr Child Health* 1999; 35:497-8.
- Hirschheimer M, Silva P, Giudici R, et al. Simultaneous

- viral infection and childhood bronchiolitis obliterans. *Braz J Infect Dis* 2002; 6:146-8.
40. Swyer PR, James GCW. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax* 1953; 8:133-136.
 41. MacLeod VVM. Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax* 1954; 9:147-153.
 42. Leung A, Fisher K, Valentine V, Girgis R, Berry G, Robbins R, Theodore J. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation, detection using expiratory HRCT. *Chest* 1998; 113:365-70.
 43. Soo-Jung Choi, Byeong-Kyoo Choi, Hyeon Joo Kim, et al. Lateral decubitus HRCT: a simple technique to replace expiratory CT in children with air trapping. *Pediatr Radiol* 2002; 32:179-182.
 44. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, et al. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr* 1999; 134:730-3.
 45. Colom AJ, Andrada G, Teper A. Development of a clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:A703. (Abstract)
 46. Maffey A, Colom A, Kofman C, et al. Longitudinal study of pulmonary function in infants with postviral chronic pulmonary disease (PCPD). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:498. (Abstract)
 47. Colom AJ, Maffey A, Navarra F, Teper A. Pulmonary function in children with post-viral chronic pulmonary disease (PCPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 163(3):A159. (Abstract)
 48. Colom AJ, Navarra F, Kofman C, Teper A. Respiratory mechanics in children with post-viral chronic pulmonary disease (PCPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 163(3):A159. (Abstract)
 49. Kim CK, Kim SW, Kim JS, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest* 2001; 120:1101-6.
 50. Fullmer J, Fan L, Dishop M, et al. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor- α blockade. *Pediatrics* 2005; 116:767-770.
 51. Gerhardt S, McDyer J, Girgis R, et al. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. Results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 121-125.

Quizá la ética sea una ciencia que ha desaparecido del mundo entero. No importa, tendremos que inventarla otra vez.

Jorge Luis Borges