

Bronquiolitis obliterante

Valle Velasco González⁽¹⁾, Isabel Delgado Pecellín⁽²⁾, Blanca Selva Folch⁽³⁾

⁽¹⁾Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

⁽²⁾Unidad de Neumología y Alergia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

⁽³⁾Unidad de Neumoalergia Infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Velasco González V, Delgado Pecellín I, Selva Folch B. Bronquiolitis obliterante. *Protoc diagn ter pediatr.* 2017;1:115-126.



1. INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis obliterante (BO) es una neumopatía rara, que se produce como consecuencia de una agresión grave a la vía aérea inferior que ocasiona un estrechamiento y/o una obliteración completa de las vías respiratorias más pequeñas. Aunque su etiología puede ser muy variada, es de especial importancia en los pacientes pediátricos receptores de trasplante alogénico de médula ósea (TAMO) o de trasplante de pulmón. Los hallazgos clínicos y radiológicos son muy variados e inespecíficos, por lo que para determinar la posible etiología es imprescindible una exhaustiva historia clínica. Pese a que se ha descrito en todos los grupos de edad, la etiología y el pronóstico es muy diferente en niños y adultos. En Pediatría, la forma más común de BO es la postinfecciosa, (BOPI). Aunque se han descrito casos de BOPI secundarios a virus influenza, parainfluenza, sarampión, virus respiratorio sincitial (VRS) y *Mycoplasma pneumoniae*, el adenovirus es el agente infeccioso implicado con más frecuencia.

2. ETIOLOGÍA

La etiología de la BO es muy variada. Entre las principales causas se encuentran agentes infecciosos, enfermedades autoinmunes o vasculitis, inhalación o ingesta de tóxicos o trasplante de médula ósea o pulmonar. Entre los agentes infecciosos destaca el adenovirus, particularmente los serotipos 3, 7, 11, 1, 5 y 21. Los tres primeros han sido especialmente descritos en los pacientes afectados de BO en América del Sur. Otros microorganismos descritos han sido herpes simple, virus parainfluenza tipo 3, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (especialmente en pacientes con trasplante pulmonar), VRS, *Mycoplasma* y *B. pertussis*. Entre los agentes tóxicos inhalados destacan el óxido de nitrógeno, el amoníaco y el zumo de *Sauropus androgynus*. Se estima que la BO, *per se*, afecta al 10% de todos los receptores de trasplante de médula ósea (TMO) que desarrollan enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICH). Además de los factores inmunológicos derivados del propio trasplante, están implicados otros factores, entre los que destacan el régimen de acondicionamiento pretrasplante, la neumonitis viral postrasplante, el uso de inmunosupresores e incluso el tipo de enfermedad que motivó dicho TMO. En los últimos

años, con el aumento en las cifras del trasplante pulmonar realizado como tratamiento final de muchas neumopatías crónicas, se ha dado paso a una nueva causa de BO. Se estima que el 35-60% de los supervivientes de trasplante pulmonar desarrollarán a largo plazo BO. La propia BO o sus complicaciones constituyen la causa más común de muerte en este grupo de pacientes. En las últimas dos décadas, los países de América del Sur han acumulado un gran número de pacientes afectados de BO. Parece que la composición racial pudiera ser un factor de riesgo para el desarrollo de BO y así, un grupo argentino ha descrito en sus pacientes afectados de BO la elevada presencia de un alelo, ampliamente descrito en población amerindia (HLA DR8-DQB1*0302). La **Tabla 1** resume las principales etiologías.

3. PATOLOGÍA. PATOGÉNESIS

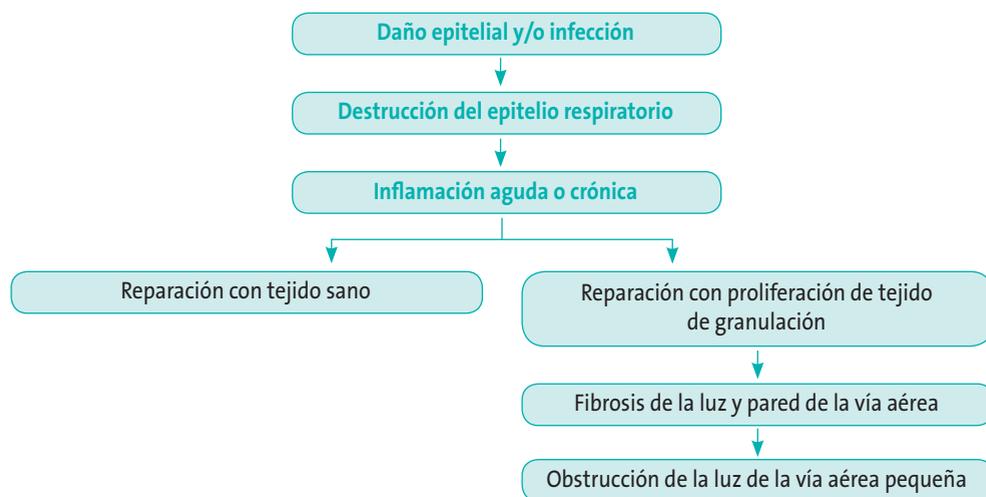
La BO se caracteriza por la oclusión parcial o completa de la luz de los bronquiolos por un tejido inflamatorio y fibroso. Es interesante destacar la similitud de los hallazgos patológicos en las diferentes etiologías de BO, sugiriendo que la BO es el proceso final de respuesta a diferentes agresiones del tracto respiratorio inferior. La lesión inicial de las vías respiratorias pequeñas ocasiona una alteración en la función de la célula epitelial y una necrosis local. Esto ocasiona un acúmulo intraluminal de exudado fibrinopurulento que estimula la producción y el depósito de colágeno y mucopolisacáridos por los miofibroblastos. En algunos casos, unos pólipos grandes intraluminales, conocidos como cuerpos de Masson, pueden desarrollarse a partir de la proliferación de histiocitos y capilares. Con el tiempo estas lesiones progresan

Tabla 1. Etiología de la bronquiolitis obliterante

Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> • Virus: adenovirus, influenza, virus de herpes simple, citomegalovirus, virus respiratorio sincitial, parainfluenza, virus de la inmunodeficiencia humana • Bacterias: <i>B. pertussis</i>, <i>Mycoplasma</i>, <i>Legionella</i>
Postrasplante	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de injerto contra huésped tras trasplante de médula ósea • Rechazo crónico de trasplante pulmonar
Colagenopatías, vasculitis	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis idiopática juvenil • Síndrome de Sjögren • Lupus eritematoso sistémico
Neumonitis por hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Antígenos de aves
Inhalación de tóxicos	<ul style="list-style-type: none"> • NO₂, NH₃
Exposición a polvo de minerales	
Aspirativa	<ul style="list-style-type: none"> • Reflujo gastroesofágico • Aspiración de cuerpo extraño
Fármacos, drogas	<ul style="list-style-type: none"> • Penicilamina, lomustina, cocaína
Síndrome de Stevens-Johnson	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopático • Inducido por drogas • Relacionado con infecciones

formando finalmente cicatrices, casi circunferenciales, típicas de las BO graves (**Figura 1**). Inicialmente, con un tratamiento adecuado, es posible la reabsorción gradual del tejido conectivo fibrovascular, permitiendo la restauración del calibre normal del epitelio y de la vía aérea. Si el diagnóstico y el inicio del tratamiento se retrasan, la inflamación aguda del epitelio de las vías respiratorias induce un depósito continuo de colágeno entre el músculo liso y la lámina propia de la pared de la vía aérea, invadiendo y obliterando irreversiblemente la luz de las vías respiratorias de pequeño calibre.

Figura 1. Fisiopatología de la bronquiolitis obliterante



Desde el punto de vista fisiopatológico, la BO puede ser dividida en dos categorías. La primera es la BO proliferativa, caracterizada por la obstrucción del lumen de la pequeña vía aérea por pólipos formados por tejido de granulación. Cuando el tejido de granulación se extiende a los alveolos, la lesión se denomina BO con neumonía organizada (BONO). La segunda categoría es la BO constrictiva, que se caracteriza por fibrosis peribronquiolar con diferentes grados de estrechamiento de la luz de la vía aérea pequeña.

4. PRESENTACIÓN CLÍNICA

4.1. BO postinfecciosa (BOPI)

Se debe sospechar siempre en un niño sano previamente que desarrolla síntomas respiratorios crónicos (con duración superior a las 4-8 semanas) tras una infección respira-

toria aguda, generalmente grave, en la edad preescolar.

La infección respiratoria que conduce a la BO suele ser grave (tipo bronquiolitis aguda y/o neumonía viral) requiriendo, por lo general, ingreso hospitalario, oxigenoterapia y, en ocasiones, ventilación mecánica. A pesar del adecuado manejo inicial, el paciente desarrollará clínica respiratoria crónica como tos, taquipnea, crepitación, sibilancias, disnea, intolerancia al ejercicio e hipoxemia, con una duración superior a 60 días tras el insulto pulmonar agudo inicial. En casos graves, se presentará también fallo de medro, aumento del diámetro torácico anteroposterior, acropaquias e hipertensión pulmonar secundaria.

Los hallazgos clínicos y radiológicos de la BO fluctúan en el tiempo, mostrando recurrencia de atelectasias, neumonía y sibilancias con una recuperación incompleta.

4.2. BO tras trasplante de médula ósea

Generalmente es una complicación del trasplante alogénico de médula ósea (TAMO) que se presenta en el 2-3% de los pacientes con este tipo de trasplante y, habitualmente, se desarrolla a partir de los 6-12 meses tras el trasplante (80% de los casos). La mayoría de los pacientes con trasplante de médula ósea que desarrollan BO también presentan síntomas y signos de EICH. Se puede decir que la BO es la expresión de la EICH a nivel pulmonar.

Tras un periodo asintomático de variable duración, su presentación suele ser insidiosa e inespecífica, en forma de tos seca y disnea. La posibilidad de sibilancias y sinusitis también es frecuente, mientras que la existencia de fiebre es rara, a menos, que exista una infección concomitante. Aproximadamente el 20% de los pacientes pueden mostrarse asintomáticos y el diagnóstico se sospecha en las pruebas de función respiratoria (PFR). Algunos pacientes pueden desarrollar bronquiectasias con infecciones respiratorias recurrentes y colonización por *Pseudomona spp.*, *S. aureus* y, ocasionalmente, *Aspergillus spp.*

4.3. BO tras trasplante pulmonar

Se considera la manifestación de rechazo crónico al trasplante pulmonar más frecuente. La presentación clínica de la BO varía desde una forma asintomática hasta la presencia de síntomas inespecíficos como tos, disnea, intolerancia al ejercicio y cambios en la auscultación en forma de sibilancias, crepitación y murmullo vesicular distante. La incidencia de BO es menor tras un trasplante lobar de donante vivo y cuando la edad del receptor del trasplante es menor de 3 años.

El diagnóstico definitivo de BO en este grupo de pacientes requiere la confirmación histológica, pero dada la distribución heterogénea de la enfermedad y los riesgos de la misma, se ha sugerido el término de **síndrome BO (BOS)** como un marcador útil de BO. Este síndrome, BOS, se define por un persistente declinar de la función respiratoria (volumen espiratorio forzado en el primer segundo / flujos espiratorios forzados medios [$FEV_1 / FEF_{25-75\%}$]) tras, al menos, 3 meses después del trasplante, que se mantiene en dos mediciones separadas un mínimo de 3 semanas, en ausencia de otros factores que también pudieran ocasionar la alteración funcional descrita como, por ejemplo: rechazo agudo, infección, disfunción de la anastomosis, disfunción de la musculatura respiratoria, problemas pleurales, excesiva ganancia ponderal del receptor del trasplante, entre otros (Tabla 2). El grado 0-p ha sido incorporado para definir “probable” síndrome BO. Algunos autores cuestionan la utilidad de los $FEF_{25-75\%}$ como criterio de BOS en la edad pediátrica.

Tabla 2. Clasificación Funcional del BOS (actualización de 2002)

Graduación BOS	Espirometría
0	$FEV_1 > 90\%$ y $FEF_{25-75\%} > 75\%$
0-p*	FEV_1 81-90% y/o $FEF_{25-75\%} \leq 75\%$
1	FEV_1 66-80%
2	FEV_1 51-65%
3	$FEV_1 \leq 50\%$

$FEF_{25-75\%}$: flujos espiratorios forzados en el 25-75% de la capacidad vital forzada); FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

*El grado 0-p ha sido incorporado para definir “probable” BOS.

Los médicos responsables de los pacientes receptores de trasplante de médula ósea o pulmonar deben mantener un alto índice de sospecha para la BO. El comienzo de la BO puede ser insidioso y los síntomas pueden ser malinterpretados, pudiendo resultar en un retraso diagnóstico y en una escasa respuesta al tratamiento. Por tal motivo se recomienda a los pacientes portadores de trasplante el estudio seriado de la función respiratoria para facilitar el diagnóstico precoz del BOS. Aún no está claro cuál es el mejor método de medición, su periodicidad y su duración en el tiempo.

5. DIAGNÓSTICO

En la actualidad, el diagnóstico de BO es posible con la **consideración conjunta** de la presentación clínica (historia clínica y exploración física), la microbiología aguda para las formas postinfecciosas y los hallazgos característicos de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica y de las pruebas de función respiratoria, obviando la necesidad de biopsia pulmonar en la mayoría de los casos.

Varios grupos de trabajo han intentado facilitar el diagnóstico de las formas de BOPI desarrollando fórmulas de predicción que combinan diferentes criterios clínicos (**Tabla 3**).

5.1. Pruebas de función respiratoria (PFR)

Aportan valiosa información diagnóstica, gradúan la severidad de la enfermedad y valoran la progresión en el tiempo:

- **Las PFR en los lactantes** afectados de BO postinfecciosa muestran un patrón típico consistente en obstrucción grave y fija al flujo de aire (disminución del flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional [V'_{max} FRC], sin respuesta a los broncodilatadores), con disminución de la *compliance* pulmonar e incremento de las resistencias de la vía aérea.
- **La espirometría forzada** en los niños de mayor edad con BO muestra el descenso del FEV_1 , del índice volumen espiratorio forzado en el primer segundo / capacidad vital forzada (FEV_1/FVC), del flujo espiratorio pico y de los $FEF_{25-75\%}$, estos últimos de forma desproporcionada. La curva espiratoria

Tabla 3. Criterios utilizados conjuntamente para el diagnóstico de BOPI

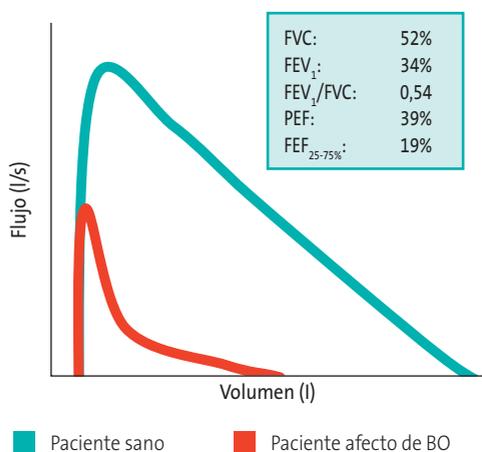
1 Historia de infección respiratoria aguda grave (bronquiolitis/neumonía viral) en niño previamente sano y durante 3 tres primeros años de vida
2 Obstrucción persistente de la vía aérea tras evento infeccioso agudo (detectado en exploración física y/o PFR), sin respuesta a, al menos, 2 semanas de GCS y broncodilatadores
3 Radiografía de tórax con hallazgos de enfermedad pulmonar obstructiva (hiperinflación, atelectasias, engrosamiento de la pared de la vía aérea, bronquiectasias)
4 Patrón en mosaico y atrapamiento aéreo en el TCAR de tórax
5 Exclusión de otras enfermedades que se acompañan de obstrucción crónica de la vía aérea (fibrosis quística, displasia broncopulmonar, TBC, malformaciones cardíacas o broncopulmonares, inmunodeficiencias, trastornos aspirativos, discinesia ciliar, asma grave, déficit de α -1-antitripsina)

GCS: glucocorticoides sistémicos, PFR: pruebas de función respiratoria, TBC: tuberculosis; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

es pequeña y cóncava y define, en conjunto con los datos previos, un patrón funcional obstructivo, no reversible (puede existir una pequeña respuesta broncodilatadora, no significativa), que afecta principalmente a la pequeña vía aérea. El descenso de los flujos espiratorios forzados en el 25-75% de la FVC es el marcador funcional típico de la enfermedad, generalmente asociado al descenso del FEV_1 y de la FVC.

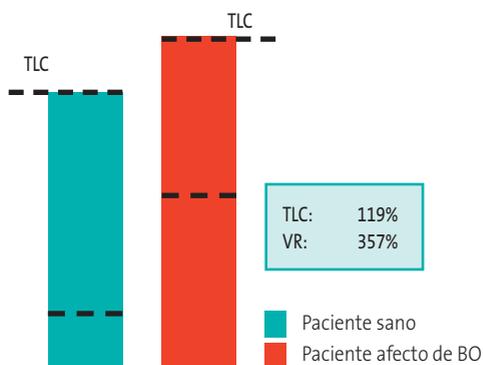
- **Los volúmenes pulmonares** muestran un aumento de la capacidad pulmonar total (TLC) (especialmente en los pacientes con mayor grado de obstrucción de los flujos), del volumen residual (RV) y de la relación RV/TLC consistentes con la presencia de hiperinsuflación y atrapamiento de aire, respectivamente (Figuras 2 y 3).

Figura 2. Espirometría forzada en paciente afecto de BO. Curva flujo-volumen, asa espiratoria muy pequeña y cóncava compatible con patrón obstructivo grave



$FEF_{25-75\%}$: flujos espiratorios forzados en el 25-75% de la FVC; FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; PEF: flujo espiratorio pico.

Figura 3. Volúmenes pulmonares con hiperinsuflación (incremento de TLC) y atrapamiento de aire (incremento de VR/TLC) en paciente afecto de BO



TLC: capacidad pulmonar total; VR: volumen residual.

- **La prueba de esfuerzo** pone de manifiesto una capacidad de ejercicio reducida en estos pacientes. En adolescentes afectados de BOPI existe una reducción del consumo de oxígeno pico ($peakVO_2$) cuando es comparada con sujetos controles sanos. Los niveles de $peakVO_2$ alcanzados han sido correlacionados con el grado de obstrucción de la vía aérea y con la hiperinsuflación en reposo. Cuanto mayor es el atrapamiento de aire, mayor es el compromiso durante el ejercicio. También la capacidad de ejercicio se ha mostrado reducida en el test de la marcha de los 6 minutos en los pacientes afectados de BOPI con menor distancia caminada.

5.2. Estudios de imagen

La radiografía (Rx) simple de tórax es inespecífica e incluso normal en etapas precoces. Como posibles alteraciones destacan: prominencia del patrón intersticial bilateral, datos de hiperinsuflación marcada, engrosamiento

peribronquial bilateral, opacidades en forma de consolidaciones parcheadas o atelectasias focales, donde, más tarde, pueden desarrollarse bronquiectasias. La presencia de escape de aire en forma de neumotórax o neumomediastino es posible, pero poco frecuente.

Hasta en la tercera parte de los niños afectados de BOPI puede observarse una densidad hiperlucente unilateral conocida como síndrome de Swyer James o síndrome de McLeod, donde el pulmón afecto es hiperclaro y más pequeño en la inspiración y muestra atrapamiento de aire en la espiración con desplazamiento del mediastino contralateralmente.

La **TCAR torácica** es extremadamente útil para el diagnóstico. Los hallazgos sugestivos de BO son la atenuación en mosaico (producida por áreas que presentan un importante atrapamiento aéreo con menor perfusión), la dilatación bronquial con el desarrollo de bronquiectasias (de predominio central) y el engrosamiento de la pared bronquial. El estudio realizado en espiración mejora la sensibilidad diagnóstica e identifica áreas de atrapamiento aéreo y con patrón en mosaico, que no habían sido visualizadas en los cortes inspiratorios. En pacientes de corta edad no colaboradores, para mantener la espiración es útil la posición del paciente en decúbito lateral para generar la espiración del pulmón que descansa en decúbito. La desventaja de realizar imágenes en las dos fases de la respiración es el incremento de la exposición a radiación. Algunos autores han sugerido alternativas que evitan la sobreexposición, como Mocelin (2004) con la tomografía computarizada (TC) densitovolumétrica, o Goo (2010), con la TC de ventilación con xenón (Figura 4).

Figura 4. TCAR de tórax de un paciente afecto de BOPI. Muestra patrón en mosaico, atrapamiento de aire, bronquiectasias y atelectasias



Cortesía del Dr. J. A. Castro-Rodríguez, Santiago de Chile.

5.3. Estudio histopatológico

El estudio de la biopsia pulmonar que demuestra las características histológicas que previamente han sido descritas en el apartado 3 de este protocolo se considera la técnica *gold standard* para el diagnóstico definitivo de BO. La distribución heterogénea de la enfermedad condiciona la baja rentabilidad diagnóstica de la biopsia transbronquial y, por lo tanto, se sugiere realizar biopsia transtorácica en dos localizaciones.

La biopsia pulmonar se recomienda cuando la TCAR torácica no es concluyente o no está disponible, cuando la enfermedad presenta características atípicas o una evolución inapropiada.

5.4. Otros métodos diagnósticos

Las limitaciones de la biopsia pulmonar han facilitado la búsqueda de otros métodos diagnósticos alternativos, preferentemente, no invasivos, en especial, para el grupo de pacientes receptores de trasplante.

- **Gammagrafía de ventilación-perfusión:** muestra graves defectos de ventilación y perfusión localizados en uno o más segmentos pulmonares, de forma parcheada. Informa de la distribución, la extensión y la gravedad de la afectación pulmonar. Algunos autores defienden la correlación entre sus resultados y el pronóstico y el estatus clínico-funcional del paciente. Así, mejores resultados en el estudio de ventilación se correlacionan con menor gravedad y mejor función pulmonar, y mejores resultados de perfusión se correlacionan con mejor pronóstico.
- **Broncoscopia:** la presencia de neutrofilia en el lavado broncoalveolar, en ausencia de un patógeno identificable, puede ser un marcador de BO, pues se incrementa a medida que la gravedad de la BO progresa. Del mismo modo, se han observado concentraciones elevadas de las interleucinas 8 y 6 (IL-8, IL-6) en los pacientes afectos de BO tras trasplante frente a los controles.
- **Medición del óxido nítrico exhalado (eNO):** se han descrito niveles elevados de eNO en los pacientes con trasplante y BO frente a aquellos sin desarrollo de BO y también se han asociado, incluso, con la presencia de neutrofilia en el lavado broncoalveolar.
- **Índice de aclaramiento pulmonar (*Jung clearance index*, LCI):** parece ser útil para detectar cambios precoces por BO. Así, pacientes pediátricos trasplantados de médula ósea con BO, mostraron un aumento del LCI frente a los pacientes control.

6. TRATAMIENTO

El tratamiento de la BO es fundamentalmente de soporte. Debido al diagnóstico habitual de la enfermedad en las fases tardías, en las que predomina un componente fibroso irreversible, es poco probable que el tratamiento sea capaz de modificar el estado de la enfermedad al diagnóstico y la evolución de la misma.

Los pacientes deben ser tratados por equipos multidisciplinares compuestos por oncólogos, neumólogos, cardiólogos, fisioterapeutas, nutricionistas, digestivos, psicólogos y trabajadores sociales.

6.1. Medidas de soporte

- Evitar agentes que aumenten la agresión pulmonar, como el tabaquismo y la exposición a otros irritantes ambientales.
- Prevenir las infecciones respiratorias con medidas como la vacunación.
- Mantener un soporte nutricional adecuado. Los pacientes con BO tienen un mayor gasto calórico debido al compromiso respiratorio y un adecuado soporte nutricional mejorará, entre otros, la eficacia de la musculatura respiratoria. Varios estudios han demostrado que hasta el 20% de estos pacientes tienen algún grado de malnutrición.
- Fisioterapia respiratoria. Tiene un papel fundamental en el aclaramiento de las secreciones, principalmente, en los pacientes con bronquiectasias asociadas. También resulta muy beneficiosa la práctica de ejercicios aeróbicos.

- Oxigenoterapia domiciliaria ante la presencia de hipoxemia grave, bien durante la actividad física, las horas de sueño o de alimentación o, en situación avanzada, hasta 24 horas al día.
- Tratamiento adecuado del reflujo gastroesofágico que pudiera estar presente, incluyendo la reparación quirúrgica, si fuera necesario.

6.2. Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores: no pueden ser recomendados de forma rutinaria, salvo que exista reversibilidad de la obstrucción del flujo aéreo o hiperreactividad bronquial.

Corticoides: su uso es controvertido. No existen ensayos clínicos que confirmen su eficacia, a pesar del importante papel de la inflamación en la patogenia de esta enfermedad.

En la fase aguda, antes que el daño pulmonar esté establecido, el uso de corticoides sistémicos, a diario o en pulsos mensuales, puede disminuir la respuesta inflamatoria. Moonnumakal refiere menores efectos adversos con el uso de altas dosis de corticoides sistémicos en pulsos mensuales frente al uso de corticoides a diario (metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kg, máximo 1 g, 3 días consecutivos de cada mes, durante 3-6 meses). Sin embargo, la guía internacional de práctica clínica sobre el diagnóstico y manejo del BOS no recomienda el uso prolongado de corticoides sistémicos a altas dosis en los pacientes trasplantados de pulmón con descenso del FEV₁ consistente con comienzo de BOS, dada la ausencia de beneficio demostrado científicamente y los efectos adversos potenciales asociados.

Antibióticos: los antibióticos de la familia de los macrólidos han demostrado tener una actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora muy atractiva.

Existen ensayos clínicos, doble ciego, controlados con placebo, que han demostrado la efectividad de la misma en el tratamiento de enfermedades pulmonares crónicas y progresivas como son la panbronquiolitis y la fibrosis quística. Aunque no hay ensayos clínicos realizados a niños con BOPI, se sugiere que podría resultar beneficioso su uso, basándose en la efectividad descrita en otras patologías respiratorias crónicas.

Para los pacientes receptores de trasplante pulmonar, el uso de azitromicina ha producido efectos beneficiosos hasta en el 35-40% de los casos. La presencia de neutrofilia en el lavado broncoalveolar parece señalar el subgrupo de pacientes que desarrollará una respuesta favorable al tratamiento con azitromicina. En los pacientes respondedores al tratamiento, la azitromicina ha mejorado la función pulmonar (FEV₁) y ha enlentecido la progresión del descenso de la misma. Por lo tanto, para los pacientes receptores de trasplante pulmonar que desarrollan descenso de la función pulmonar (FEV₁) consistente con comienzo de BOS se sugiere el ensayo terapéutico con azitromicina.

La pauta más aceptada en el uso de la azitromicina es 10 mg/kg/día en dosis única, 3 días a la semana, al menos, durante 3 meses. Posteriormente se deberá evaluar su respuesta y su continuidad.

Inmunosupresores: para los pacientes receptores de trasplante pulmonar que desarrollan BOS mientras reciben un régimen inmunosu-

presor de mantenimiento que incluye ciclosporina A, se sugiere el cambio de ciclosporina a tacrolimus, pues este parece enlentecer la pérdida progresiva de la función pulmonar e incluso mejorar la misma (FEV_1) en algunos pacientes.

Por sus propiedades antifibróticas, también se han ensayado el micofenolato o el sirolimus, con variables resultados, al igual que la ciclosporina A de forma inhalada, tanto para el tratamiento del rechazo agudo del trasplante pulmonar como para la BO de los pacientes receptores. Se han comunicado casos aislados con buenos resultados del uso de infliximab, especialmente, en pacientes con BO tras trasplante de médula ósea.

Trasplante-retrasplante pulmonar: es la última opción para aquellos pacientes con enfermedad muy grave, que generalmente acontece en los pacientes receptores de trasplante pulmonar o de médula ósea.

7. PRONÓSTICO

El pronóstico de la BO depende de varios factores como son su causa, la velocidad de progresión, las comorbilidades y la colonización bacteriana respiratoria crónica.

Habitualmente, la BOPI suele ser menos progresiva en el tiempo si es comparada con la asociada al trasplante o al síndrome de Stevens-Johnson.

Para la BOPI, la mortalidad en el momento agudo puede ser de hasta un 18% pero, una vez establecida, la tasa de mortalidad es baja. Sin embargo, la morbilidad en estos pacientes

es elevada, requiriendo hospitalizaciones frecuentes por exacerbaciones respiratorias, especialmente los primeros años tras el inicio de la enfermedad. El desarrollo pulmonar que se produce con el crecimiento del paciente favorece la estabilización clínica y la disminución en la frecuencia y en la intensidad de las exacerbaciones.

El seguimiento de los pacientes afectados de BOPI en el tiempo ha puesto de manifiesto la persistencia de los síntomas respiratorios crónicos y, por lo general, la tendencia a la estabilidad de la función pulmonar respecto a los valores a su diagnóstico. Algunas series han definido a la mayor edad al diagnóstico y a la presencia de atopia (IgE elevada en sangre periférica) como factores predisponentes para un mal pronóstico.

Para los pacientes receptores de trasplante de médula ósea que desarrollan BO se estiman unas cifras de mortalidad del 9% a los 3 años, del 12% a los 5 años y del 18% a los 10 años. Los factores asociados a mayor mortalidad son el rápido deterioro del FEV_1 ($> 10\%$ por año), la EICH, la recaída de la enfermedad de base, las infecciones virales, la obstrucción de la vía aérea en los primeros 150 días posteriores al trasplante y la falta de respuesta al tratamiento primario.

En los pacientes receptores de un trasplante de pulmón, la BO y sus complicaciones son la causa más común de muerte, produciendo hasta el 40% de los fallecimientos tras el primer año del trasplante. La colonización pulmonar bacteriana también es un factor de mal pronóstico.

8. CONCLUSIÓN

La BO es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que se expresa de una forma similar, independientemente del tipo de insulto u agresión en el tracto respiratorio inferior. La demora en su diagnóstico y la falta de respuesta al tratamiento impulsan los esfuerzos científicos hacia la mejora en el conocimiento patogénico de la enfermedad que facilite el desarrollo de terapias preventivas, la definición de marcadores no invasivos para su diagnóstico más precoz y el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aguerre V, Castaños C, Gonzalez H, Grenoville M, Murtagh P. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and pulmonary function findings. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:1180-5.
- Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J Monogr*. 2003;26:158-78.
- Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J Monograf*. 2003;26:158-78.
- Cleveland RH (ed.). *Imaging in Pediatric Pulmonology*. 1.ª edición. Nueva York: Springer; 2012. p. 124-5, 237-58.
- Eber E, Midulla F (eds.). *ERS Handbook: Paediatric Respiratory Medicine*. 1.ª edición. Reino Unido: European Respiratory Society; 2013. p. 570-6.
- Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev*. 2010 Dec;11(4):233-9.
- Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev*. 2002 Dec;3(4):298-302.
- Frohlich LF, Vieira PJC, Zimmermann Teixeira PJ, Abreu Silva F, Ribeiro JP, Berton DC. Exercise capacity in adolescent and adult patients with post infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:911-8.
- Frost AE. Bronchiolitis obliterans: the Achilles heel of lung transplantation. *Verh K Acad Geneeskd Belg*. 2002;64(5):303-19; discussion 319-22.
- Jaramillo A, Fernández FG, Kuo EY, Trulock EP, Patterson GA, Mohanakumar T. Immune mechanisms in the pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005 Feb;9(1):84-93.
- Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:193-208.
- Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilso KC, *et al*. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J*. 2014;44:1479-503.
- Moonnumakala SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20: 272-8.
- Rosewich M, Zissler UM, Kheiri T, Voss S, Eickmeier O, Schulze J, *et al*. Airway inflammation in children and adolescents with bronchiolitis obliterans. *Cytokine*. 2015;73:156-62.
- Sardón O, Pérez-Yarza EG, Aldasoro A, Corcuera P, Mintegui J, Korta J. Bronquiolitis obliterante. Evolución a medio plazo. *An Pediatr (Bar)*. 2012; 76(2):58-64.

- Xie BQ, Wang W, Zhang WQ, Guo XH, Yang MF, Wang L, *et al.* Ventilation/perfusion scintigraphy in children with post-infectious bronchiolitis obliterans: a pilot study. PLOS ONE. 2014;9(5): e98381.
- Yates B, Murphy DM, Forrest IA, Ward C, Rutherford RM, Fisher AJ, *et al.* Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:772-5.
- Yoon JS, Chun YH, Wook Lee J, Gyun Chung N, Cho B. Value of screening spirometry for early diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Pediatr Hematol Oncol. 2015;37:e462-e467.
- Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, Da silva Porto N, *et al.* Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. Pediatr Pulmonol. 2000;29:341-50.