

CARACTERÍSTICAS Y SEGUIMIENTO DE 38 CASOS DE BRONQUIOLITIS OBLITERANTE POST-INFECCIOSA EN BOGOTÁ - COLOMBIA

CHARACTERISTICS AND FOLLOW UP OF 38 POST-INFECTIOUS BRONCHIOLITIS OBLITERANS CASES IN BOGOTÁ – COLOMBIA

Dr. Santiago Ucrós R.^{1,2}, Dra. Sandra Patricia Quiroga D.², Dra. Margarita Martínez D.², Dra. Andrea del Pilar Méndez G.², Dra. Laura María Camacho A.².

1. Departamento de Pediatría – Fundación Santa Fe de Bogotá – Bogotá, Colombia.

2. Clínica de Neumología Pediátrica de Compensar – Bogotá, Colombia.

ABSTRACT

Post-infectious bronchiolitis obliterans (PIBO) is a chronic obstructive bronchial disease that develops after a viral respiratory infection, acquired before 2 years of age. In Bogotá, Colombia our group published in 2017 the description and follow-up of 21 cases of this pathology. The purpose of this publication is to describe the evolution of 38 children with PIBO living in Bogotá, Colombia at 2640 m above sea level, with an average of 6.5 years of follow-up. The estimated prevalence of PIBO in the population group in the group studied here was at least 1 case per 10,526 children under 15 years of age. The highest frequency of oxygen dependence and pulmonary hypertension are highlighted in this group of children living at high altitude.

Keywords: bronchiolitis obliterans, bronchiolitis, children, altitude, respiratory function tests, pulmonary hypertension.

RESUMEN

La bronquiolitis obliterante post-infecciosa (BOPI) es una enfermedad bronquial obstructiva crónica, que se desarrolla luego de una infección respiratoria viral, adquirida antes de los 2 años de vida. En Bogotá, Colombia nuestro grupo hizo en el año 2017 la descripción y seguimiento de 21 casos de esta patología. La presente publicación tiene como objetivo describir la evolución de 38 niños con BOPI que viven en la ciudad de Bogotá a 2640 m sobre el nivel del mar, con un seguimiento de 6.5 años en promedio. Se calcula que la prevalencia de la enfermedad en el grupo poblacional de donde se refieren estos casos, es de al menos 1 caso por 10.526 menores de 15 años. Se destacan la mayor frecuencia de oxígeno dependencia e hipertensión pulmonar en este grupo de niños que viven a gran altura.

Palabras clave: bronquiolitis obliterante, bronquiolitis, niños, altura, pruebas de función respiratoria, hipertensión pulmonar.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis obliterante post-infecciosa (BOPI) es una enfermedad bronquial obstructiva crónica que se produce como secuela de una infección respiratoria viral adquirida en los primeros 2 años de vida, siendo el adenovirus (ADV) el microorganismo más frecuentemente asociado a su desarrollo(1,2). La BOPI ha sido descrita en América, Asia, Europa, y Oceanía, pero tiene una distribución desigual en el mundo siendo llamativa su mayor frecuencia en Brasil, Argentina y Chile(1-12). En Colombia no se habían hecho publicaciones de

más de un caso, hasta que nuestro grupo reportó en el año 2017 el seguimiento de 21 pacientes (13,14). Desde esa publicación tenemos 17 casos nuevos y un tiempo de seguimiento más prolongado. Estos datos y su análisis se presentan en este artículo.

MÉTODO

Los pacientes fueron referidos por sus pediatras a la Clínica de Neumología Pediátrica de Compensar-EPS, la que tiene a su cargo el cuidado de la salud de alrededor de 400.000 menores de 15 años en la ciudad de Bogotá. Cuando un caso respiratorio es de alta complejidad es remitido a esta clínica que realiza 600 consultas de la especialidad al mes.

El diagnóstico de BOPI se realizó por el antecedente de un evento de bronquiolitis de evolución tórpida antes de los 2 años de vida, llevando a una enfermedad pulmonar crónica con síntomas persistentes y exacerbaciones frecuentes, requerimiento prolongado de oxígeno y TAC de tórax con

Correspondencia:

Dr. Santiago Ucrós
Departamento de Pediatría de la Fundación Santa Fe de Bogotá,
Bogotá, Colombia.
Av 9 # 116-20, Consultorio 606, Bogotá, Colombia
e-mail: santiago_ucros@yahoo.com
Tel: 571 2152697

presencia de patrón en mosaico de perfusión y obstrucción que no se normalizó después de la administración de broncodilatador en la espirometría de los niños mayores de 6 años que pudieron realizarla (1,2,15). Se excluyeron niños prematuros por debajo de 36 semanas, los que tuvieron patología respiratoria neonatal y los que presentaban patologías cardiopulmonares y neurológicas crónicas. En todos los pacientes se descartó fibrosis quística con base en la historia clínica y al menos un estudio de electrolitos en sudor negativo.

La recolección de la información tuvo dos elementos, uno prospectivo a partir del momento en que se hizo el diagnóstico y uno retrospectivo en el que se recabó la información previa al momento del mismo. Se recogió la información desde el punto de vista demográfico, de seguimiento clínico, de pruebas de función pulmonar (espirometría y curva de flujo/volumen a partir de los 6 años de edad).

Las pruebas de función pulmonar fueron realizadas en el laboratorio de la Fundación Neumológica Colombiana, centro acreditado por la Secretaría de Salud de Bogotá. Se utilizaron los valores de referencia de Polgar y para la interpretación se siguió la normativa conjunta de la American Thoracic Society/European Respiratory Society (16,17).

La presión pulmonar se estimó por ecocardiografía, esta medición se hizo rutinariamente dada la alta prevalencia de hipertensión pulmonar (HTP) de los niños con BOPI a la altura de Bogotá; se excluyeron mediciones de la presión pulmonar hechas en episodios de exacerbación de la enfermedad, se consideró que existía HTP cuando la presión pulmonar sistólica era superior a 40 mm de Hg que es el punto de corte que se utiliza habitualmente a la altura de Bogotá (14,18).

La saturación de oxígeno fue monitorizada tanto en el hogar como en la consulta, se consideró indicada la administración de oxígeno permanente en los pacientes que tenían saturaciones habituales por debajo del 90%, teniendo en cuenta la altura de Bogotá (19,20).

Para el análisis antropométrico se utilizaron las curvas para la población colombiana publicadas por Durán et al en 2016 (21). Se consideró que la talla era baja cuando la relación talla/edad estaba por debajo de 3DE y el peso bajo cuando el índice de masa corporal (IMC) estaba por debajo de 2DE.

Para saber si existían diferencias estadísticamente significativas entre el primer y el último dato de las pruebas de función pulmonar se aplicó la prueba de Shapiro Wilk reducida para determinar si las medidas de ambas variables presentaban o no distribución normal, dado que prestaron distribución normal se aplicó la prueba T pareada. Se utilizó para el análisis el software libre R V5.3 de Julio de 2018.

Este estudio sigue los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia sobre investigación con seres humanos. De acuerdo a esta resolución, esta investigación se considera de riesgo inferior al mínimo, ya que no implica ninguna intervención sobre los pacientes. Los padres de los niños dieron consentimiento verbal para que la información suministrada se utilizara con propósitos de investigación.

RESULTADOS

Entre enero de 2014 y diciembre de 2018 encontramos 38 casos de BOPI, es decir 7.6 por año. La edad promedio del evento inicial fue de 8 meses; 24/37 (65%) tuvieron asistencia ventilatoria invasiva en dicho episodio y 30/38(79%) de los casos correspondieron al sexo masculino. No hubo un predominio de alguna época del año en particular. El tiempo de seguimiento promedio fue de 6.5 años. En la tabla 1 se pueden observar los valores iniciales de la espirometría y la curva de flujo/volumen en 18 pacientes mayores de años, el primer estudio funcional se hizo en promedio 5.8 años después del evento inicial.

En 7/18 casos el VEF1 revirtió en 12% o más, pero sin normalizarse. En siete pacientes se hizo una segunda espirometría 23 meses después de la primera, sin que se encontraran cambios estadísticamente significativos en estos valores (Figura 1).

En algún momento de su evolución 15/34 (44%) de los casos tuvieron una presión pulmonar sistólica superior a 40 mm Hg.

En cuanto al TAC de tórax había presencia de bronquiectasias en 13/38 (34%); en la figuras 2 se observan imágenes típicas de BOPI de nuestros pacientes. En su última evaluación 18/38 (47%) niños eran oxígeno dependientes. En 34 casos obtuvimos datos de antropometría encontrando talla baja en 1 caso y un IMC bajo en 7/34 casos (21%). Con frecuencia los pacientes tuvieron rehospitalizaciones, a veces con necesidad de ventilación mecánica. Recibieron además múltiples medicamentos, entre ellos broncodilatadores, corticoides inhalados y sistémicos y antibióticos. No hubo ningún caso de mortalidad durante el seguimiento.

Podemos estimar la prevalencia de BOPI en al menos 1/10.526 teniendo en cuenta que tenemos 38 casos en una base poblacional de 400 mil menores de 15 años.

Figura 1. Seguimiento de la función pulmonar en 7 pacientes con BOPI en Bogotá, Colombia 2014 - 2018



Tiempo de seguimiento en promedio de 23 meses. Promedio de valores iniciales vs valores finales.

DISCUSIÓN

Aunque la BOPI es una patología conocida en Colombia no existían reportes formales de la enfermedad en la literatura, excepto la de un caso único en el año 2012, hasta nuestra publicación del año 2017 (12,14). En la tabla 2 se relacionan 17 de las series con mayor número de casos publicadas entre los años 2000 y 2018 destacándose el hecho de que la que aquí presentamos ocupa el quinto lugar (4, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 22-29). Es posible que en otros países de la región andina de Suramérica ocurra la misma situación, es decir que la enfermedad exista pero que no se haya hecho visible en la literatura médica. Hasta donde tenemos información este es el primer estudio que permite estimar la prevalencia de la BOPI en Bogotá Colombia, que fue de al menos 1/10.256 menores de 15 años. Utilizamos la expresión "al menos" porque evidentemente la mayoría de nuestros pacientes tiene una enfermedad severa, es posible que al detectar casos moderados y leves la prevalencia sea mayor. Pensamos, que en este orden de ideas, la BOPI debería tener un foco de atención similar al que ha tenido la fibrosis quística pues se trata de una enfermedad compleja, de altos costos y que requiere urgentemente de la búsqueda de nuevas terapias que mejoren la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

El sexo masculino representó el 79% de nuestros casos, dato que coincide con lo descrito en la mayoría de los estudios publicados (2,6-12).

Nuestros resultados también coinciden con la literatura en el hecho de que la BOPI es una enfermedad que compromete en forma seria y con frecuencia irreversible la función pulmonar (2,4-12).

Cerca de la mitad de los casos tuvieron HTP en algún momento de su evolución y un 47% eran oxígeno dependiente en su última evaluación. Es de esperar que estos pacientes que viven a una altitud donde hay un 26% menos del oxígeno disponible en comparación con el nivel del mar, tengan más HTP y más dependencia de oxígeno con relación a los que padeciendo la enfermedad viven a baja altura (30). No es frecuente que las publicaciones sobre BOPI aborden el tema de la presión pulmonar, únicamente encontramos este dato en uno de los estudios realizado en Brasil donde en 15/33 casos se encontraron presiones pulmonares medias superiores a 25 mm Hg a nivel del mar; en Argentina por otra parte se considera una complicación infrecuente de la BOPI (7,15).

Con relación a la necesidad de usar oxígeno, aunque la altura es una variable importante, evidentemente no es la única; a manera de ejemplo en la mayoría de 48 casos seguidos por Aguerre et al en Buenos Aires – Argentina se observó dependencia de oxígeno prolongada (11).

El 39% de los pacientes tuvo una mejoría del 12% o más en el VEF1 después de la administración de broncodilatador, lo que coincide con lo encontrado por Mattiello y col. en Brasil, quienes encontraron respuesta significativa del VEF1 en el 47.2% de 72 pacientes con BOPI (31). En el seguimiento de casi dos años en la función pulmonar de siete niños, no encontramos cambios significativos; se ha publicado, sin embargo, que a más largo plazo se observa una mejoría en algunos parámetros de la espirometría, posiblemente por un proceso de neoalveolarización (32). Con respecto a la etiología infecciosa del evento inicial nuestros datos son de un valor limitado pues en la mayoría de

los casos no había información sobre la identificación de dichos agentes.

En la BOPI así como en otras neumopatías crónicas hay un incremento en el consumo energético, nosotros encontramos que en un 21% de los casos el IMC estaba por debajo de 2DE, dato similar al de un estudio realizado en Brasil, donde se encontró que el 21.7% de 57 pacientes con BOPI estaban desnutridos (33).

Hasta donde tenemos información este es el primer estudio que hace una aproximación a la prevalencia de la BOPI.

Tabla 2. Relación de 18 publicaciones con más de 10 casos de BOPI años 2000 a 2019.

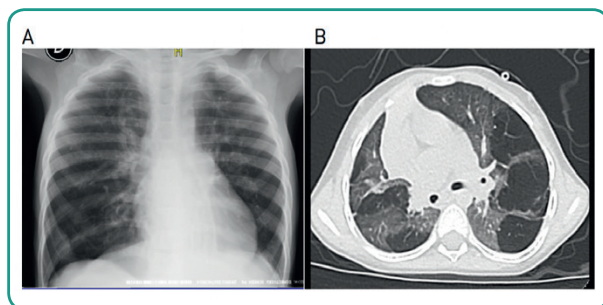
PUBLICACIÓN	AUTOR	PAÍS	#CASOS
J Bras Pneumol. 2010; 36(4):453-459	Mattiello10	Brasil	77
Pediatric Pulmonology 45:1180-1185 (2010)	Aguerre11	Argentina	58
Thorax 2015;70:169-174	Colom12	Argentina	46
Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:128	Tomikawa25	Brasil	40
Neumología Pediátrica 2019	Ucrós	Colombia	38
Rev Paul Pediatr 2013; 31(1):10-6	Lino7	Brasil	35
Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2009; 57(4): 376-382	Yuksel26	Turquía	38
J Pediatr (Rio J), Mayo 2018	Sarria27	Brasil	34
CHEST 2001; 120:1101-1106	Kim28	Korea/EUA	31
Pediatric Pulmonology 29:341-350 (2000)	Zhang9	Brasil	31
PLOS ONE May 2014 Volume 9 Issue 5	Xie29	China	25
Cytokine 73 (2015) 156-162	Rosewich30	Alemania	25
An Pediatr (Barc). 2012; 76(2):58-64	Sardón 4	España	22
Acta Pediatr Mex. 2017; 38(5):308-316	Ucrós14	Colombia	21
Rev Chil Pediatr. 2004;75: S12-17	Mocelin31	Brasil	19
Respirology. 2000;5:369 75	Chan32	Malasia	14
Pediatric Pulmonology 43:381-390 (2008)	Cazzato5	Italia	11

Tabla 1. Función pulmonar inicial en 18 casos de BOPI en Bogotá, Colombia – 2014 a 2018.

CASO	CVF % DEL PREDICHO	VEF ₁ % DEL PREDICHO	VEF ₁ /CVF	FEF 25-75% DEL PREDICHO
1	70%	58%	ND	23%
2	84%	51%	55%	22%
3	57%	39%	61%	18%
4	86%	40%	42%	15%
5	ND	69%	ND	34%
6	87%	48%	48%	19%
7	61%	43%	67%	19%
8	ND	86%	71%	49%
9	82%	43%	55%	15%
10	63%	28%	38%	9%
11	57%	28%	47%	8%
12	91%	65%	66%	33%
13	82%	53%	59%	23%
14	55%	42%	68%	21%
15	70%	36%	52%	14%
16	95%	73%	69%	37%
17	64%	50%	70%	24%
18	ND	82%	ND	12%

CVF=Capacidad vital forzada VEF₁=Volumen espiratorio forzado en el primer segundo FEF=Flujo espiratorio forzado ND=No dato

Figura 2. Exámenes radiológicos de un paciente con diagnóstico de BOPI. A: Radiografía de tórax característicos de un paciente con diagnóstico de BOPI con marcado atrapamiento de aire y atelectasia segmentaria en lóbulo inferior izquierdo. B: TAC tórax con patrón en mosaico de perfusión severo característico de BOPI.



CONCLUSIONES

Esta es la primer serie de casos de pacientes con diagnóstico de BOPI en Bogotá Colombia, con una prevalencia estimada de 1/10.526 en el grupo poblacional aquí estudiado.

Estos pacientes presentan HTP y requerimientos de oxígeno con más frecuencia que lo descrito por la literatura, lo que puede estar relacionado con la hipoxemia a la que están sometidos ya que viven a 2.640m de altura.

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Vega-Briceño LE. Guías clínicas para el diagnóstico y cuidado de niños/adolescentes con bronquiolitis obliterante post-infecciosa. *Neumología Pediátrica* 2009; 4:S1-S52.
- Castro-Rodriguez JA, Giubergia V, Fischer GB, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: The South American contribution. *Acta Paediatr.* 2014; 103(9):913-21.
- Chih-Yung Chiu, Kin-Sun Wong, Yhu-Chering Huang and Tzou-Yien Lin. Bronchiolitis obliterans in children: Clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2008; 44:129-133.
- Sardón O, Pérez-Yarza EG, Aldasoro A, Corcuera P, Mintegui J, Korta J. Bronchiolitis obliterante. Evolución a medioplazo. *An Pediatr (Barc).* 2012; 76:58-64.
- Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Laroni L, Bertelli L, Colonna S, Zappulla F, Timoncini G, Cicognani A. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:381–390.
- Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol.* 1998 Jan; 28(1):23-9.
- Lino CA, Batista AK, Soares MA, de Freitas AE, Gomes LC, M Filho JH, Gomes VC. Bronchiolitis obliterans: clinical and radiological profile of children follow-up in a reference outpatient clinic. *Rev Paul Pediatr.* 2013; 31:10-16.
- Champs NS, Lasmar LM, Camargos PA, Marguet C, Fischer GB, Mocelin HT. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Journal de Pediatria (Rio J).* 2011; 87:187-198.
- Zhang L, Camargo JJ, Irion K, da Silva Porto N, Kozakewich H, Reid L, and Abreu e Silva F. Clinical Course of Postinfectious Bronchiolitis Obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:341–350.
- Mattiello R, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol* 2010; 36:453-9.
- Aguerre V, Castaños C, Pena HG, Grenoville M, Murtagh P. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and pulmonary function findings. *Pediatric Pulmonology* 2010; 45:1180–1185.
- Colom AJ, Maffey A, Garcia Bournissen F, Teper A. Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up. *Thorax* 2015; 70:169-74.
- Panqueva O, Jiménez JC. Bronquiolitis obliterante en Pediatría. *Revista Colombiana de Neumología.* 2012;

- 24:41-44.
14. Ucrós-Rodríguez S, Quiroga-Durán SP, Díaz-Martínez M, Méndez-García AP, Pérez-Azuero A. Bronquiolitis obliterante post-infecciosa: características y seguimiento a mediano plazo de 21 casos en Bogotá-Colombia a 2640 m de altura. *Acta Pediatr Mex.* 2017 Sep; 38(5):308-316.
 15. Comité Nacional de Neumonología. Postinfectious bronchiolitis obliterans. *Arch Argent Pediatr.* 2018 Jun 1; 116(3):s48-s58.
 16. Polgar G, Promadhat V, editors. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: Saunders; 1971. 273p.
 17. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing. *Eur Respir J.* 2005 Nov; 26(5):948-68.
 18. Pang Y, Ma RY, Qi HY, Sun K. Comparative study of the indexes of pulmonary arterial pressure of healthy children at different altitudes by Doppler echocardiograph. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004; 42(8):595-9.
 19. Duenas-Meza E, Bazaruto-Zapata MA, Gozal D, González-García M, Durán-Cantolla J, Torres-Duque CA. Overnight Polysomnographic Characteristics and Oxygen Saturation of Healthy Infants, 1 to 18 Months of Age, Born and Residing At High Altitude (2,640 Meters). *Chest* 2015 148(1):120-127.
 20. Rojas-Camayo J, Mejia CR, Callacondo D, Dawson JA, Posso M, Galvan CA, Davila-Arango N, Bravo EA, Loescher VY, Padilla-Deza MM, Rojas-Valero N, Velasquez-Chavez G, Clemente J, Alva-Lozada G, Quispe-Mauricio A, Bardalez S, Subhi R. Reference values for oxygen saturation from sea level to the highest human habitation in the Andes in acclimatised persons. *Thorax.* 2018 Aug; 73(8):776-778.
 21. Durán P, Merker A, Briceño G, Colón E, Line D, Abad V, Del Toro K, Chahín S, Matallana AM, Lema A, Llano M, Céspedes J, Hagenäs L. Colombian reference growth curves for height, weight, body mass index and head circumference. *Acta Paediatr.* 2016 Mar; 105(3):e116-25.
 22. Tomikawa SO, Adde FV, da Silva Filho LV, Leone C, Rodrigues JC. Follow-up on pediatric patients with bronchiolitis obliterans treated with corticosteroid pulse therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Aug 15; 9:128.
 23. Yüksel H1, Yilmaz O, Urk V, Yüksel D, Gökten C, Savas R, Sayit E. Clinical significance of lung perfusion defects in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Tuberk Toraks.* 2009; 57:376-82.
 24. Sarria EE, Mundstock E, Machado DG, Mocelin HT, Fischer GB, Furlan SP, Antonello ICF, Stein R, Mattiello R. Health-related quality of life in patients with bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J).* 2018 Jul - Aug; 94(4):374-379.
 25. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, White CW. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest.* 2001 Oct; 120(4):1101-6.
 26. Xie BQ, Wang W, Zhang WQ, Guo XH, Yang MF, Wang L, He ZX, Tian YQ. Ventilation/perfusion scintigraphy in children with post-infectious bronchiolitis obliterans: a pilot study. *PLoS One.* 2014 May 22; 9(5):e98381.
 27. Rosewich M, Zissler UM, Kheiri T, Voss S, Eickmeier O, Schulze J, Herrmann E, Dücker RP, Schubert R, Zielen S. Airway inflammation in children and adolescents with bronchiolitis obliterans. *Cytokine.* 2015 May; 73(1):156-62.
 28. Mocelin HT, Fischer GB, Iriar KL, Cunha LS. Evaluación clínica y funcional de niños con bronquiolitis obliterante post-infecciosa con seguimiento a largo plazo. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75 (Supl); S12 - S17.
 29. Chan PW, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology* 2000 Dec; 5(4):369-75.
 30. Brown J, Grocott M. Humans at altitude: physiology and pathophysiology. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain j* Volume 2013; 1:17-22.
 31. Mattiello R, Vidal PC, Sarria EE, Pitrez PM, Stein RT, Mocelin HT, Fischer GB, Jones MH, Pinto LA. Evaluating bronchodilator response in pediatric patients with post-infectious bronchiolitis obliterans: use of different criteria for identifying airway reversibility. *J Bras Pneumol.* 2016 May-Jun; 42(3):174-8.
 32. Colom AJ, Teper AM. Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2019 Feb; 54(2):212-219.
 33. Bosa VL, Mello ED, Mocelin HT, Benedetti FJ, Fischer GB. Assessment of nutritional status in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J).* 2008 Jul-Aug; 84(4):323-30. con infección letal por ADV a pesar del soporte con ECMO y el tratamiento con cidofovir.