

FUNCIÓN PULMONAR EN BRONQUIOLITIS OBLITERANTE POSTINFECCIOSA

PULMONARY FUNCTION IN POST-INFECTIOUS OBLITERANT BRONCHIOLITIS

Dr. Alejandro J. Colom

Médico Neumólogo Pediatra del Centro
Respiratorio del Hospital de Niños R. Gutiérrez.
Buenos Aires.

ABSTRACT

Bronchiolitis obliterans is a rare and severe chronic lung disease resulting from a lower respiratory tract injury. It may occur after a bone marrow or lung transplantation, infectious diseases, or less frequently after inhaling toxic substances or connective tissue diseases. Pathogenesis and molecular biology, as well as the best treatment of bronchiolitis obliterans, remain the subject of ongoing research. This review discusses our current knowledge of lung function of post-infectious bronchiolitis obliterans.

Keywords: lung function, adenoviridae, spirometry.

RESUMEN

La bronquiolitis obliterante es una enfermedad pulmonar crónica rara y grave que resulta de una lesión del tracto respiratorio inferior. Puede ocurrir después de un trasplante de médula ósea o pulmón, enfermedades infecciosas, o menos frecuentemente después de inhalar sustancias tóxicas o después de enfermedades del tejido conectivo. La patogénesis y la biología molecular, así como el mejor tratamiento de la bronquiolitis obliterante, siguen siendo objeto de investigación. Esta revisión analiza nuestro conocimiento actual sobre la función pulmonar de los pacientes con bronquiolitis obliterante secundaria a infecciones.

Palabras clave: función pulmonar, adenovirus, espirometría.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis obliterante (BO) es una enfermedad respiratoria obstructiva crónica que se caracteriza por la obliteración y/o destrucción de la pequeña vía aérea. Esta lesión es producto de la reacción inflamatoria secundaria a una injuria de la vía aérea debida a diferentes agentes (1).

En Sudamérica, la BO en niños, es más frecuente observarla secundaria a una injuria viral severa (2-5). Diferentes virus respiratorios, especialmente adenovirus (ADV), han sido asociados con el desarrollo de esta enfermedad (2, 3, 6 -14). En otros países la BO se observa con mayor frecuencia secundaria al trasplante de médula ósea y al trasplante pulmonar (15, 16). Se han publicado también casos de BO secundarios al síndrome de Stevens-Johnson, a inhalación de tóxicos y a artritis reumatoidea, entre otras.

La BO posinfecciosa (BOPI) usualmente ocurre en niños menores de 12 meses (3,5). Inicialmente, durante el ingreso hospitalario, presentan síntomas que no difieren de la bronquiolitis severa, la mayoría presentan obstrucción severa de las vías respiratorias con hipoxemia y en muchos casos requieren ventilación mecánica.

Una vez establecida la BOPI se caracteriza clínicamente

por taquipnea, aumento del diámetro anteroposterior del tórax, crepitantes, sibilancias e hipoxemia durante al menos 30 días después de la lesión inicial. (2,3).

La función pulmonar presenta una obstrucción severa y fija de la vía aérea y la tomografía computada (TC) de tórax de alta resolución muestra patrones de mosaico característicos y bronquiectasias. (2)

Durante las décadas de 1980 y 1990 se asistieron un gran número de pacientes con BOPI, los cuales fueron seguidos hasta el presente. De este seguimiento surgieron numerosas publicaciones que describieron la evolución de estos pacientes. Este artículo versara sobre el estado del conocimiento de la función pulmonar que nos dejó este seguimiento.

FUNCIÓN PULMONAR

La prueba de función pulmonar (PF) es una herramienta importante para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con BO.

Función pulmonar en el diagnóstico de BOPI.

La función pulmonar realizada en lactante es un pilar importante para el diagnóstico de BOPI. El primer informe en tal sentido fue publicado por Teper y colaboradores en 1999 (15). El estudio fue realizado en lactantes a los que se les realizó un estudio de función pulmonar 3 a 14 meses después de la infección viral. En dicho estudio se evaluó el calibre de vía aérea por medio del flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional (V'maxFRC), por medio de curvas flujo volumen

Correspondencia:

Dr. Alejandro J. Colom
Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires
Gallo 1330, (1425) Buenos Aires, Argentina
acolom@gmail.com

parciales forzadas, obtenidas por medio de la rápida compresión tóraco- abdominal. También se evaluó la compliance estática y la resistencia pulmonar por medio de la técnica de oclusión simple.

La función pulmonar se caracterizó por una severa obstrucción de la vía aérea con disminución de la distensibilidad pulmonar que no respondió a la administración de broncodilatadores tales como bromuro ipratropio o albuterol inhalados.

La falta de respuesta broncodilatadora a los agonistas β_2 y agentes anticolinérgicos parece estar relacionada con la grave distorsión de la arquitectura broncopulmonar secundaria a la obliteración bronquiolar. Estos hallazgos sugieren que estos pacientes tienen graves alteraciones en la distensibilidad y retracción elástica pulmonar, probablemente causada por fibrosis (17).

Si bien la función pulmonar en lactantes es un pilar importante para el diagnóstico de BOPI, estas pruebas se encuentran solo disponibles en pocos centros especializados.

SEGUIMIENTO DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN LACTANTES, PREESCOLARES Y EN EL NIÑO MAYOR

Lactantes

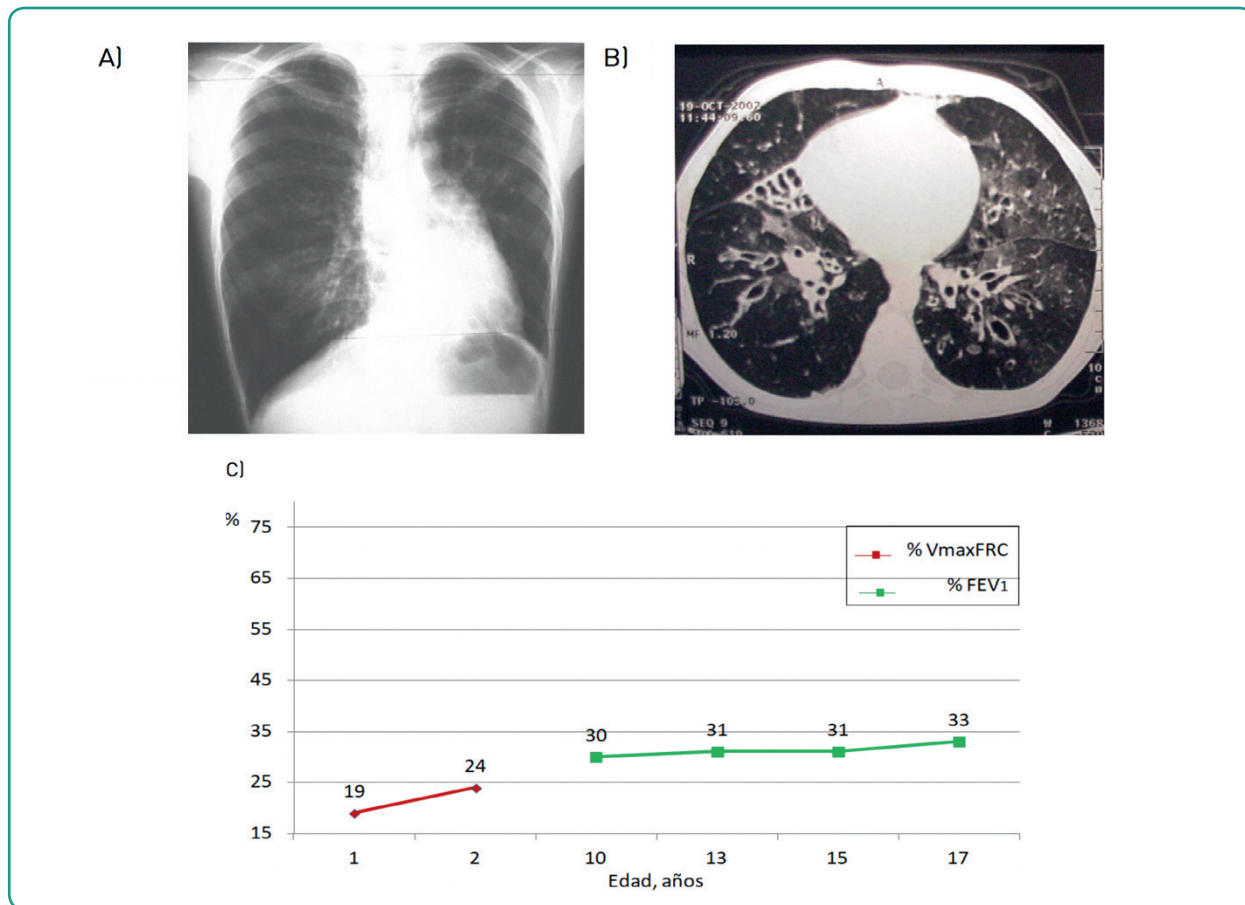
Un trabajo realizado en 11 pacientes con BOPI muestra que luego de 1 año de evolución la función pulmonar, estudiada por la técnica antes mencionada, se mantiene severamente comprometida y sin cambios significativos (16) (Figura 1).

Preescolares

En este grupo etario son pocos los estudios que están disponibles para evaluación de la función pulmonar, debido a la falta de colaboración y destreza. No hay estudios publicados de espirometrías en pacientes con BOPI a esta edad.

Se describen estudios con técnica de oscilación forzada que requieren mínima colaboración, son sencillos de realizar, sensibles y útiles en pacientes con patologías obstructivas. Los pacientes con BOPI demostraron un aumento de la resistencia pulmonar con un patrón que sugiere compromiso de la vía aérea periférica. (17-19)

Figura 1. Paciente de 17 años de edad, que a los 8 meses de vida presentó bronquiolitis severa por Adenovirus que requirió asistencia ventilatoria mecánica y desarrolló bronquiolitis obliterante. **A)** Radiografía de tórax con atrapamiento aéreo e imágenes sugestivas de bronquiectasias. **B)** Tomografía de tórax que muestra patrón en mosaico, bronquiectasias y atelectasia. **C)** Seguimiento de la función pulmonar desde el primer año de vida hasta los 17. Se informan los valores de V'_{maxFRC} durante los 2 primeros años de vida y los valores del VEF_1 .

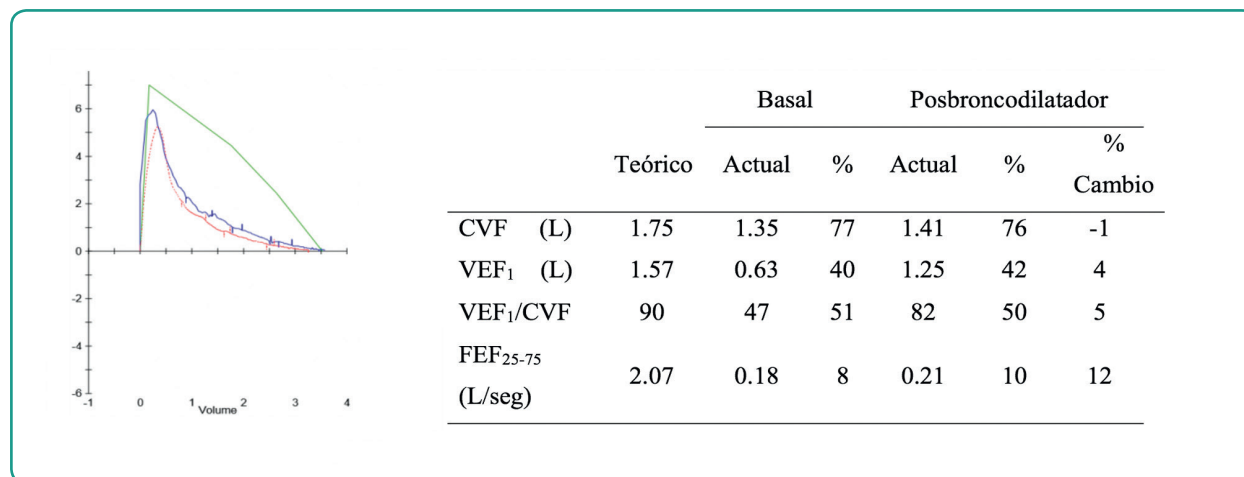


El niño mayor

En los niños mayores, las espirometrías muestran una limitación del flujo de aire, y la medición de los volúmenes pulmonares por medio de la pletismografía o lavado de nitrógeno, indican atrapamiento de aire (aumento del volumen residual,

VR) con capacidad pulmonar total normal o aumentada. La capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) es normal en la mayoría de los pacientes, lo que demuestra que la enfermedad afecta principalmente a las vías respiratorias (20-22) (Figura 2).

Figura 2. Curva Flujo/volumen y valores espirométricos de una paciente de 8 años con BOPI. Se observa una alteración ventilatoria obstructiva, sin respuesta significativa al broncodilatador.



Mosquera R. et al informaron que, con el tiempo, aumenta la CVF (parénquima pulmonar) y el VEF1 (vía aérea) se mantiene estable, lo que sugiere un desajuste en el crecimiento de la vía aérea y el parénquima pulmonar, llamado crecimiento disínaptico (23). Posteriormente, se realizó un estudio más amplio que incluyó 46 pacientes que fueron seguidos durante un promedio de 12,5 años, lo que confirma hallazgos anteriores. En este estudio a medida que los pacientes crecieron, de 5 a 20 años de edad, la CVF y el VEF1 aumentaron 11% / año y 9% / año, respectivamente, y la relación VEF1 / CVF disminuyó un 1,9% por año (20). La explicación más probable para este crecimiento pulmonar puede ser el concepto de neoalveolización durante la infancia y la adolescencia, postulado por Narayanan y colaboradores (24,25). Sin embargo, este crecimiento de recuperación después de la lesión pulmonar podría ser posible en términos de número alveolar, pero puede no ser tanto para el tamaño de la vía aérea. Aunque los valores de los score-z para CVF y VEF1 disminuyeron, los valores absolutos para CVF y VEF1 aumentaron al mismo tiempo que crecieron de 5 a 20 años de edad, lo que muestra que el desarrollo de la función pulmonar en pacientes con BO es más lento o menor que en niños sanos. Por lo tanto, en la práctica clínica, cuando un paciente con BO está fuera de estos parámetros de evolución, un incremento de 11% / año de la CVF (L) y 9% / año del VEF1 (L), se deberían descartar comorbilidades, tales como inmunodeficiencia o aspiración pulmonar. (20)

Durante la infancia, algunos pacientes muestran

una respuesta broncodilatadora del VEF1 de casi el 12%, pero el VR disminuye menos de 200 ml por lo que no se considera significativa. (20) Los pacientes con una respuesta broncodilatadora significativa (> 12% en VEF1 y > 200 ml) son pocos, pero son importantes de identificar porque en estos pacientes los broncodilatadores pueden ayudar a mejorar la función pulmonar. (26) La respuesta broncodilatadora en estos pacientes se podría explicar por el carácter parcheado de la enfermedad, donde hay algunas zonas con obliteración de los bronquiolos por fibrosis peribronquiolar (bronquiolitis obliterante constrictiva) y otras, conservadas. Los bronquiolos obliterados por fibrosis no es factible que tengan una obstrucción reversible, pero aquellas zonas que conservan su anatomía podrían ser susceptibles a presentar respuesta a los broncodilatadores.

De la misma manera, con el crecimiento, los estudios de volúmenes pulmonares mostraron una disminución del VR, evidenciando una disminución del atrapamiento aéreo durante la infancia. (20) La mecánica respiratoria medida por la técnica de oscilación forzada muestra una baja compliance y una alta resistencia. (17-19)

Se demostró que los valores del índice de aclaramiento pulmonar (LCI) están elevados, lo que indica una ventilación de alta inhomogeneidad (29). Mientras que la única concordancia que se evaluó con los parámetros de LCI en los pacientes con BO fue el porcentaje de atrapamiento aéreo pulmonar en la tomografía computada. Otras concordancias con parámetros clínicos y funcionales no fueron evaluadas.

El compromiso de la vía aérea con una relativa buena difusión pulmonar les permite a los pacientes realizar las tareas de la vida cotidiana y la mayoría de ellos suelen tolerar el ejercicio. Aunque presentan una capacidad funcional reducida, determinada por la prueba de caminata de 6 minutos y la prueba de ejercicio cardiopulmonar (27,28).

PRONÓSTICO

El pronóstico individual de un paciente específico puede estar relacionado con diferentes factores, como el tiempo de requerimiento de oxígeno, la gravedad de las reinfecciones de las vías respiratorias y probablemente otros factores. Los estudios multicéntricos son necesarios para proporcionar conocimiento en esta área.

En los años 80, un gran número de nuevos casos de BO post infecciosos se diagnosticaron en América del Sur. Estos pacientes ahora se convierten en adultos y juntos afrontamos nuevos desafíos. Uno de los retos más interesantes fue la maternidad. Varios cambios mecánicos y bioquímicos que ocurren durante el embarazo normal producen alteraciones demostrables en la función respiratoria. Si bien estos cambios fisiológicos del embarazo no causan secuelas notables en el estado normal, pueden aumentar el riesgo de complicaciones en pacientes con enfermedad pulmonar preexistente, por lo cual estas pacientes debieran ser seguidas en centros de alta complejidad. En la cohorte del Hospital de Niños R. Gutiérrez de la ciudad de Buenos Aires, 4 niñas se convirtieron en madres. No tuvieron ningún problema durante el embarazo ni durante el parto y ninguna requirió suplemento de oxígeno. Una de ellas pudo enfrentar el desafío de dar a luz a gemelos, sin ninguna complicación. (30)

Por otro lado y solo en forma excepcional, pocos pacientes con enfermedad pulmonar severa y deterioro progresivo, requirieron trasplante pulmonar.

CONCLUSIÓN

Luego de la injuria inicial, la función pulmonar cae abruptamente y muestra obstrucción severa y fija de la vía aérea. Los valores de la función pulmonar no se modifican en forma significativa en el primer año de la vida.

En el niño mayor persiste el compromiso de la función pulmonar con una incapacidad ventilatoria obstructiva moderada o severa. En la mayoría de los pacientes el compromiso en la difusión pulmonar es leve, lo que les permite realizar actividades cotidianas en forma satisfactoria.

REFERENCIAS

- Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988;93:460-6.
- 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
- Murtagh P, Giubergia V, Viale D, Bauer G, Pena HG. Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr Pulmonol.* 2009 May;44(5):450-6
- Zhang L, Irion K, Kozakewich H, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:341-50.
- Castro-Rodriguez J, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus Pneumonia in Infants and Factors for Developing Bronchiolitis Obliterans: A 5-Year Follow-Up. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41:947-953
- 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 Oct;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, Martinez E, Mayo J. Bronchiolitis obliterans in a patient with HIV infection. *Respir Med* 1997;91:171-173.
- 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.
- Maffey A, Colom A, Kofman C, Vidaurreta S, Teper A. Longitudinal study of pulmonary function in infants with postviral chronic pulmonary disease. *American Journal of Critical Care and Respiratory Medicine* 1996, 4; 153 pA498.
- Lee E, Yoon J, Cho HJ, Hong SJ, Yu J. Respiratory reactance in children aged three to five years with postinfectious bronchiolitis obliterans is higher than in those with asthma. *Acta Paediatr.* 2017 ene; 106 (1): 81-86.
- Linares P., Marcela, Meyer P., Rodolfo, & Soto G., Gloria.. Evaluación de la respuesta broncodilatadora en pacientes secueledos de adenovirus. *Revista chilena de pediatría,* 75(Supl. 1), 37-44 (2004).
- Colom et al. Respiratory Mechanics In Children With Post-Viral Chronic Pulmonary Disease (PCPD). *Pediatric Research* volume53, page 873 (2003)
- Colom AJ, Maffey A, García Bournissen F, Teper A. Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up. *Thórax* 2015 Feb; 70 (2): 169-74.

21. Aguerre V, Castaños C, Pena HG, Grenoville M, Murtagh P. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and pulmonary function findings. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Dec;45(12):1180-5.
22. Mattiello R1, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. 2010 Jul-Aug; 36(4):453-9.
23. Mosquera RA , Hashmi SS , Pacheco SE , Reverdin A , Chevallier J , Colasurdo GN. Dysanaptic growth of lung and airway in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Clin Respir J* 2014; 8(1):63-71
24. Narayanan M, Beardsmore CS, Owers-Bradley J, et al. Catch-up alveolarization in ex-preterm children. Evidence from 3He magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1104–9.
25. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:186–91.
26. 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.
27. Mattiello R1, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SS, Lima JA, Brandenburg D. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Jul-Aug;84(4):337-43.
28. Frohlich LF, Vieira PJ, Teixeira PJ, Silva FA, Ribeiro JP, Berton DC. Exercise capacity in adolescent and adult patients with post infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Sep;49(9):911-8.)
29. Rosewich M, Michel F, Filate-Belachew N, Schubert R, Zielen S. Lung clearance index in patients with bronchiolitis obliterans. *European Respiratory Journal* 2016 48: PA1604.
30. Colom AJ, Teper AM. Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Feb; 54(2):212-219.