



*Etiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento de la bronquiolitis
Obliterante en Edad Pediátrica, un artículo de revisión*

*Etiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Pediatric Bronchiolitis
Obliterans, a review article*

*Etiologia, Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento da Bronquiolite Obliterante
Pediátrica, um artigo de revisão*

Pablo Andrés Guerra Marcial ^I
pablo_xags13@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0007-8795-5318>

Bryan Faryd Montenegro García ^{II}
montenegrofaryd@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4733-3043>

Carlos Eduardo Andrade Cerda ^{III}
edu33medicina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2295-2419>

María Beatriz Jaramillo Campoverde ^{IV}
mbjaramillo95@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6284-4247>

Correspondencia: pablo_xags13@hotmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de abril de 2023 * **Aceptado:** 12 de mayo de 2023 * **Publicado:** 21 de junio de 2023

- I. Médico General, Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador, Médico general en funciones hospitalarias, Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito, Ecuador.
- II. Médico Cirujano, Egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo de la Universidad Tecnológica Equinoccial, Médico General en Consultorio Médico, Obstétrico “Un Nuevo Latir”. Santo Domingo, Ecuador.
- III. Médico General, Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador, Médico General en Funciones Hospitalarias, Hospital de Especialidad Carlos Andrade Marín y Hospital de los Valles, Quito, Ecuador.
- IV. Médico General, Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador, Médica de consulta externa del Centro Médico Medisur By AXXIS Hospital de Especialidades, Quito, Ecuador.

Resumen

La bronquiolitis obliterante es una patología rara durante la edad pediátrica, sin embargo, debe ser considerada como diagnóstico en el niño que presenta cuadros a repetición de obstrucción de la vía aérea, posterior a un episodio de infección viral grave. Su diagnóstico se realiza en conjunto a los antecedentes clínicos y varias pruebas de apoyo; comúnmente se caracteriza por evidencia de patrón de atenuación en mosaico en imágenes de tomografía de tórax, y por un patrón obstructivo crónico, no reversible, secundario a un proceso de fibrosis bronquial en la espirometría. El diagnóstico final se realiza con biopsia de tejido pulmonar. El tratamiento se dirige a mejorar los síntomas en las fases de agudización; mientras que el pronóstico suele determinarse por el grado de severidad de debut de esta patología. Materiales y métodos: El siguiente artículo de revisión se realizó mediante la selección de artículos en repositorios web académicos de alto reconocimiento científico; mismos que encaminan específicamente a encontrar archivos de calidad con validez, como, por ejemplo: Up To Date, Cochrane Library, Pubmed, Science Direct, Clinical Key, y Springer Link. Toda la información desactualizada y no confirmada, fue descartada. Resultados: La determinación de los factores de riesgo, asociación de antecedentes personales del niño y entrenamiento al médico de primer contacto con el paciente, es uno de los pilares en el manejo oportuno de esta enfermedad.

Palabras Clave: Bronquiolitis Obliterante; Neumonía Organizada; Postinfección; Diagnóstico; Tratamiento.

Abstract

Bronchiolitis obliterans is a rare pathology during the pediatric age, however, it should be considered as a diagnosis in children who present repeated episodes of airway obstruction, after an episode of severe viral infection. Its diagnosis is made together with the clinical history and various supporting tests; it is commonly characterized by evidence of a mosaic attenuation pattern on chest tomography images, and by a non-reversible chronic obstructive pattern secondary to a process of bronchial fibrosis on spirometry. The final diagnosis is made with a biopsy of lung tissue. The treatment is aimed at improving the symptoms in the exacerbation phases; while the prognosis is usually determined by the degree of severity of the debut of this pathology. Materials and methods: The following review article was carried out through the selection of articles in academic web repositories of high scientific recognition; The same ones that specifically aim to find quality files

with validity, such as: Up To Date, Cochrane Library, Pubmed, Science Direct, Clinical Key, and Springer Link. All outdated and unconfirmed information was discarded. Results: The determination of risk factors, association of the child's personal history and training of the doctor who is in first contact with the patient, is one of the pillars in the timely management of this disease.

Keywords: Bronchiolitis Obliterans; Organizing Pneumonia; Post-infection; Diagnosis; Treatment.

Resumo

A bronquiolite obliterante é uma patologia rara na idade pediátrica, porém deve ser considerada como diagnóstico em crianças que apresentam episódios repetidos de obstrução das vias aéreas, após episódio de infecção viral grave. O seu diagnóstico é feito em conjunto com a história clínica e diversos exames complementares; é comumente caracterizada pela evidência de um padrão de atenuação em mosaico nas imagens de tomografia de tórax e por um padrão obstrutivo crônico não reversível secundário a um processo de fibrose brônquica na espirometria. O diagnóstico final é feito com uma biópsia do tecido pulmonar. O tratamento visa melhorar os sintomas nas fases de exacerbação; enquanto o prognóstico geralmente é determinado pelo grau de gravidade do aparecimento dessa patologia. Materiais e métodos: O seguinte artigo de revisão foi realizado por meio da seleção de artigos em repositórios da web acadêmica de alto reconhecimento científico; Os mesmos que visam especificamente encontrar arquivos de qualidade e com validade, como: Up To Date, Cochrane Library, Pubmed, Science Direct, Clinical Key e Springer Link. Todas as informações desatualizadas e não confirmadas foram descartadas. Resultados: A determinação dos fatores de risco, associação da história pessoal da criança e formação do médico que está em primeiro contacto com o doente, é um dos pilares na gestão atempada desta doença.

Palavras-chave: Bronquiolite obliterante; Pneumonia em organização; Pós-infecção; Diagnóstico; Tratamento.

Introducción

La bronquiolitis obliterante (BO) es una patología rara, se caracteriza por un estrechamiento causado por inflamación y posterior fibrosis de las vías respiratorias. Esta entidad esta relacionada con frecuencia a exposiciones por inhalación, enfermedades del tejido conjuntivo, posterior a una infección respiratoria, o a su vez puede ser idiopática. Se puede diagnosticar mediante Tomografía Axial Computarizada un atrapamiento de aire durante la espiración, además pruebas de función pulmonar con resultado de obstrucción sin respuesta a la terapia broncodilatadora. (Kaul, 2023) (Grenier, 2021)

Con respecto a la epidemiología esta es una enfermedad infrecuente, por lo que los estudios en su mayoría se limitan a series de casos en los pacientes no trasplantados. En uno de los estudios con uno de los muestreos más grandes (104 personas), se encontró que el grupo poblacional de prevalencia fueron las mujeres entre la 5ta y 6ta década de vida, siendo la población infantil un porcentaje también un porcentaje importante. Además, se determinó que su etiología fue principalmente idiopática y en menor frecuencia como complicación de una infección respiratoria. En los pacientes trasplantados raramente se manifiesta antes de los seis meses postquirúrgicos, sin embargo, con el paso de los años la tasa de prevalencia aumenta hasta en un 65% a los 5 años después de la cirugía. (Domarus, 2020) (Metwally, 2020)

El cuadro clínico en la población pediátrica se basa en la presencia de requerimientos de oxígeno, disnea de medianos y pequeños esfuerzos, tos la cual puede persistir durante semanas. Se puede relacionar con paraclínicos como pruebas de función pulmonar en donde muestran un defecto ventilatorio obstructivo irreversible, no existe un análisis de sangre que nos confirme o descarte BO. En el examen físico se pueden auscultar sibilancias o crepitantes, taquipnea, además de que en la revisión por aparatos y sistemas se puede identificar enfermedades del tejido conectivo subyacente (Callahan, 2019).

El diagnóstico definitivo se lleva a cabo mediante biopsia pulmonar, si este método no puede ser realizado debido a su limitación en la disponibilidad, una decisión multidisciplinaria con datos de las pruebas de función pulmonar e imagen serian suficientes para establecer un diagnostico clínico en casas de salud de segundo nivel. Es necesario realizar un diagnóstico diferencial entre patologías en las cuales su clínica se asemeja como el Asma, Neumonía por hipersensibilidad, Bronquiectasias, entre otras. (Callahan, 2019)

Metodología

La revisión bibliográfica aquí presentada, se realizó inicialmente mediante la búsqueda profunda y selección de artículos en repositorios web académicos de alto reconocimiento científico; mismos que encaminan específicamente a encontrar archivos de calidad con validez, como, por ejemplo: Up To Date, Cochrane Library, Pubmed, Science Direct, Clinical Key, y Springer Link. Toda la información desactualizada y no confirmada, fue descartada.

Fueron usados como referencias para esta redacción, metaanálisis, estudios observacionales en idiomas inglés, portugués, y español, publicados a partir del 2019.

Definición

La bronquiolitis obliterante (BO) se define como una enfermedad obstructiva causada por una obliteración y/o cierre completa de las pequeñas vías respiratorias como resultado de una reacción inflamatoria posterior a una enfermedad respiratoria crónica por diversos agentes causales. (Rachana Krishna, 2023)

Etiología

La etiología de la BO es muy variada y se han descrito causas como la inhalación de humos o tóxicos teniendo al óxido de nitrógeno como principal agente, además se puede presentar tras un trasplante, consumo de fármacos, tras aspiración y existen estudios donde se han vinculado a causas genéticas como el síndrome de Stevens-Johnson o enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan y la osteogénesis imperfecta, enfermedades autoinmunes o vasculitis, inhalación o ingesta de tóxicos o trasplante de médula ósea o pulmonar. (Allan R Glanville, 2023)

En la edad pediátrica la forma de bronquiolitis obliterante postinfecciosa (BOPI) es la más común y puede ser causada por varios tipos de virus como el virus de la influenza, parainfluenza, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (especialmente en pacientes con trasplante pulmonar), Mycoplasma y B. pertussis, virus del sarampión, virus respiratorio sincitial (VRS) y Mycoplasma pneumoniae, el adenovirus es el agente infeccioso implicado con más frecuencia. En los países de América del Sur han las cifras de prevalencia de la enfermedad se han incrementado en los últimos años principalmente vinculado a los agentes infecciosos virales. (Dalila Cavallaro, 2022)

Fisiopatología

A nivel histopatológico existe una similitud en las variadas etiologías de BO, donde se evidencia lesiones causadas por agresiones crónicas del tracto respiratorio inferior a nivel de las células epiteliales causando una necrosis local lo que ocasiona una acumulación de exudado fibrinopurulento que estimula la migración de células inflamatorias, la producción y depósito de colágeno, mucopolisacáridos y miofibroblastos. Con el tiempo estas lesiones progresan para formar cicatrices circulares típicas de BO que producen la obliteración de las vías respiratorias. (Eun Lee S. P.-J., 2022)

La BO se puede presentar como una obstrucción de la vía respiratoria por la presencia de masas polipomatosas conformadas por tejido de granulación que se proyectan hacia los alveolos causando una neumonía organizada (forma proliferativa), o como una fibrosis por inflamaciones crónicas de la pared bronquiolar que produce un estrechamiento y obstrucción de la luz. La BO causada por infecciones suele autolimitarse en comparación con la causada por trasplante de médula ósea o por enfermedades autoinmunes que por lo general progresan rápidamente causando deterioro de la funcionalidad y autonomía respiratoria. (Zhiyi Liu, 2022)

Diagnóstico

El diagnóstico de BO generalmente se basa en el análisis de los antecedentes clínicos, fisiológicos, hallazgos radiológicos y pruebas de función pulmonar; aunque la biopsia pulmonar y la histopatología siguen siendo el gold standard para su diagnóstico (Cheng, et al., 2021).

Hallazgos clínicos

No existe signos clínicos específicos para el diagnóstico de esta patología, sin embargo, una historia clínica de taquipnea, tos, sibilancias, intolerancia al ejercicio e hipoxemia persistente durante al menos 6 semanas después de bronquiolitis severa o neumonía con insuficiencia respiratoria, orientan a considerar este diagnóstico (Jerkic, et al., 2020).

En pacientes pediátricos, el diagnóstico a menudo se asocia con enfermedad pulmonar obstructiva crónica después de una infección viral grave (Jerkic, et al., 2020).

Bronquiolitis Obliterante con Neumonía Organizada

La Bronquiolitis Obliterante con Neumonía Organizada (BONO), se caracteriza por evidenciarse mediante un estudio anatomopatológico la extensión del proceso inflamatorio, que no solamente involucra los conductos alveolares distales si no también los alvéolos netamente con una clara proliferación de fibroblastos y afectación del parénquima pulmonar. La biopsia pulmonar abierta/convencional o transbronquial sigue siendo el método de elección para el diagnóstico. Se ha demostrado que el uso de corticoides durante 1 año es efectivo como tratamiento de primera línea en caso de enfermedad progresiva, por otro lado, los pacientes asintomáticos se pueden manejar con terapia sintomática y observación. (Robert M. Kliegman, 2020)

Bronquiolitis Obliterante Postinfecciosa

La bronquiolitis obliterante postinfecciosa (PIBO) se identifica mediante síntomas obstructivos los cuales no ceden al manejo clínico y hallazgos imagenológicos posterior a una lesión pulmonar aguda. Su prevalencia no se ha determinado con exactitud, sin embargo, se ha determinado que es más común en niños que en adultos. Se diagnostica mediante una historia clínica detallada y la exclusión de otras patologías que puedan causar sintomatología del tracto respiratorio. No existe un manejo conservador universal para esta entidad, el uso de corticoides de manera inhalada y sistémica, azitromicina e inmunoglobulina son parte del manejo comúnmente aceptado, en la población pediátrica después de dicha terapia se han evidenciado mejorías clínicas e imagenológicas significativas. La PIBO casi siempre ocurre después de una infección grave del tracto inferior, los agentes etiológicos más frecuentes son la Neumonía por Micoplasma, Adenovirus, Influenza, Virus Sincitial respiratorio, Rubéola. La BO postinfecciosa puede ser más frecuente en el hemisferio sur y en asiáticos. (Hakan Yazan, 2021) (Robert M. Kliegman, 2020)

En un estudio con una muestra de 114 niños (35 niños con antecedentes de ventilación mecánica invasiva VMI) en donde se evaluaron hallazgos clínicos e imagenológicos pre y post manejo clínico. Se evidenció que la mediana de la edad de los pacientes fue de 17,5 meses. Dentro de los signos clínicos más frecuentes se encontraron sibilancias persistentes y tos productiva persistente. En el 82,5% de los pacientes se evidencio mejoría clínica, además, las bronquiectasias, atelectasias y el atrapamiento de aire en los estudios tomográficos de control mejoraron significativamente. (Hakan Yazan, 2021)

Espirometría

La espirometría muestra una irreversible, o una curva fija de flujo-volumen obstructiva, con disminución del volumen espiratorio forzado (FEV1), un índice de Tiffeneau reducido (FEV1/VC) y flujo espiratorio final (MEF25) (Lee, Park, & Yang, 2022).

La hiperinsuflación y el atrapamiento de aire están representados por un volumen residual aumentado (RV) y una capacidad residual funcional aumentada; y por lo general, hay poca o ninguna respuesta a la broncodilatación y uso de corticoides sistémicos (Lee, Park, & Yang, 2022).

Imagen

Los controles radiográficos de tórax pueden ser normales o mostrar hiperinsuflación, engrosamiento de la pared bronquial y bronquiectasias (Kavaliunaite & Aurora, 2019).

Por otra parte, característicamente en la tomografía computarizada, se observan áreas irregulares de disminución de la densidad pulmonar asociadas con un calibre vascular reducido, este patrón puede describirse como atenuación en mosaico. Este patrón se debe a 2 mecanismos patológicos: la hiperinsuflación alveolar y la vasoconstricción hipóxica. En casos más severos, puede presentarse dilatación y engrosamiento de las vías respiratorias de mayor calibre, que representan bronquiectasias secundarias (Kavaliunaite & Aurora, 2019) (Salazar, Ceballos, Montes, Buitrago, & Ciro, 2022).

Se prefiere la TC debido a su mayor sensibilidad y especificidad que la CXR y una mejor visualización de los cambios en el parénquima pulmonar y las vías respiratorias pequeñas (Glanville, et al., 2022).

Estudios histológicos: biopsia de parénquima pulmonar

Las biopsias pulmonares se han considerado el estándar de oro para el diagnóstico de BO. Histológicamente hay evidencia que varía desde la de inflamación bronquiolar mínima, hasta la obliteración completa de los bronquiolos y bronquios por tejido fibrótico. También se observan signos indirectos de obstrucción, como acumulación de macrófagos, bronquiectasias, mucostasis e hiperinsuflación (Cooke, PavletiC, Williams, & Hashmi, 2018).

La acumulación peribronquiolar de macrófagos y hendiduras de colesterol son hallazgos secundarios comunes que resultan de la obstrucción crónica de las vías respiratorias pequeñas y pueden ser una pista para el diagnóstico histológico (Vanstapel, et al., 2022) (Greenland, 2022)

La literatura médica actualmente, propone que la BO podría dividirse histopatológicamente en dos categorías principales: BO proliferativa y BO constrictiva. El tipo proliferativo se caracteriza por obstrucción de la luz de la vía aérea por pólipos de tejido de granulación. Cuando este tejido de granulación se extiende hacia los alvéolos, la lesión se llama bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) (Jerkic, et al., 2020).

El patrón histológico distintivo de la BO constrictiva es la fibrosis peribronquiolar con diferentes grados de estrechamiento de la luz. Aunque se cree que los dos tipos histológicos no están clínica ni temporalmente relacionados, y deben ser considerados diferentes entidades; la diferenciación entre estas dos entidades tiene significado clínico, debido a distintos patrones de pronóstico (Lee, Park, & Yang, 2022) (Maia, et al., 2019).

Tratamiento

El tratamiento de BO al ser una patología de que se diagnostica en etapas tardías es fundamentalmente de soporte, ya que es poco probable que se logre modificar el grado de lesión fibrótica el cual es irreversible. Por lo que se requiere que el manejo de los pacientes con BO se realice con el seguimiento de un equipo multidisciplinario conformado por neumólogos, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos y trabajadores sociales. (Eun Lee S. P., 2022)

El objetivo terapéutico en la BO es la corrección de la hipoventilación, prevenir la hiperreactividad bronquial, la infección y proporcionar un aporte nutricional y terapia respiratoria para evitar la progresión del deterioro en la capacidad y autonomía respiratoria que mejore la calidad de vida de los pacientes logrando que realice una vida social y laboral. En ocasiones esta detención de la progresión de la enfermedad se consigue con la ayuda de oxigenoterapia para lograr una saturación por encima de 94% y así prevenir la aparición de hipertensión pulmonar y reingresos frecuentes por alteraciones en la mecánica ventilatoria. Otro de los medicamentos que se utilizan para la prevención de la progresión de BO son los corticoides, broncodilatadores y antibiótico en caso de colonizaciones oportunistas a fin de reducir la migración de células inflamatorias como interleuquinas, TNF alfa, a fin de mejorar la función pulmonar y la dependencia de oxigenoterapia permanente. (Xiaohui Hao, 2022)

Medidas de soporte

- Evitar medicamentos, tóxicos e irritantes ambientales que causen lesiones pulmonares
- Evitar factores que predispongan a infecciones

- Mantener un adecuado soporte nutricional
- Terapia respiratoria con ejercicios aeróbicos

Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores:

Se utilizan para dilatar el paso de aire al relajar el músculo bronquial, la obstrucción del flujo aéreo o hiperreactividad bronquial. Los broncodilatadores como el salbutamol no mejoran la saturación de oxígeno, no reducen el ingreso hospitalario después del tratamiento ambulatorio y no reducen el tiempo hasta la resolución de la enfermedad según estudios recientes por lo que no recomiendan su uso y no son eficaces en el tratamiento habitual de la bronquiolitis. (Jingwei Liu, 2023)

Corticoides:

No existen estudios que comprueben la eficacia en el tratamiento de la BO, generalmente se utiliza para contrarrestar el efecto inflamatorio en su fase aguda y aun esta en debate su uso a nivel sistémico en pulsos mensuales frente a su administración diaria. Sin embargo, no se recomienda su uso crónico a dosis altas en pacientes trasplantados con FEV1 bajo. (Rachana Krishna, 2023)

Antibióticos:

La antibioticoterapia ha demostrado una función antiinflamatoria e inmunomoduladora para contrarrestar la progresión del proceso infeccioso que se desarrolla en complicaciones como la panbronquiolitis y la fibrosis quística. En especial el grupo antibiótico de elección son los macrólidos donde el uso de azitromicina ha producido efectos beneficiosos hasta en el 40% de los casos. En los pacientes receptores de trasplante pulmonar que desarrollan descenso de la función pulmonar se recomienda el uso de azitromicina donde la dosis aceptada es de 10 mg/kg/día en dosis única, 3 días a la semana, al menos, durante 3 meses, vigilando su respuesta. (Xiaohui Hao, 2022)

Inmunosupresores:

En pacientes con trasplante pulmonar se recomienda el uso de medicamentos como ciclosporina o tacrolimus debido a sus efectos antifibróticos, otros medicamentos como el micofenolato o el sirolimus, han registrado buenos resultados en pacientes con BO tras trasplante de médula ósea. (Jingwei Liu, 2023)

Trasplante-retrasplante pulmonar:

Se debe optar por la cirugía de trasplante como última opción en caso de no conseguir la detención de la progresión de la enfermedad o en pacientes muy graves donde el trasplante previo no logro alcanzar los objetivos terapéuticos de FEVI. La evolución tras el trasplante pulmonar, a los 3 años de seguimiento, es favorable, con recuperación clínica y funcional completa. (Zhiyi Liu, 2022)

Pronóstico

El pronóstico depende en gran medida del estado, los antecedentes del paciente y la enfermedad sistémica de base. Se ha descrito que un gran número de niños no trasplantados puede conllevar esta enfermedad con una discapacidad crónica, por otro lado, algunos pacientes sufren un deterioro rápido y fallecen a las pocas semanas de su diagnóstico inicial. (Tamera, 2022)

Conclusión

La Bronquiolitis Obliterante es una patología pulmonar obstructiva con sintomatología clásica del tracto respiratorio inferior que se ve frecuentemente en receptores de trasplante pulmonar o de médula ósea, debido a su falta de diagnóstico oportuno por parte del personal de salud catalogándola como una infección respiratoria aguda y manejada de manera errónea puede llevar a complicaciones irreversibles. La determinación de factores de riesgo, asociación de antecedentes personales del niño y entrenamiento al médico de primer contacto con el paciente, es uno de los pilares en el manejo oportuno de esta enfermedad. Los estudios en la población pediátrica son muy limitados, sugerimos fomentar la investigación en esta área y población.

Referencias

1. Allan R Glanville, C. B. (2023). Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions . ERJ Open Res, 25;8(3):00185.
2. Callahan, A. V. (2019). Sporadic Obliterative Bronchiolitis: Case Series and Systematic Review of the Literature. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes, 3(1):86-93.

3. Cheng, Q., Zhang, H., Shang, Y., Zhao, Y., Zhang, Y., Zhuang, D., . . . Chen, N. (2021). Clinical features and risk factors analysis of bronchitis obliterans due to refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a nomogram prediction model. *BMC Infectious Disease*.
4. Cooke, K., PavletiC, S., Williams, K., & Hashmi, S. (2018). Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally. *Bone Marrow Transplantation*.
5. Dalila Cavallaro, M. G. (2022). Markers of Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Lung Transplant: Between Old Knowledge and Future Perspective . *Biomedicines*, 17;10(12):3277.
6. Domarus, F. P. (2020). Bronquiolitis obliterante. In R. Borstnar, Farreras Rozman. *Medicina Interna* (p. 19va Edición). España : Elsevier.
7. Eun Lee, S. P. (2022). Risk Factors for the Development of Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis . *Pathogens*, 31;11(11):1268.
8. Glanville, A., Benden , C., Bergeron, A., Cheng, G., Gottlieb, J., Lease, A., . . . Verdelen, G. (2022). Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions. *ERJ Open Res*.
9. Greenland, P. K. (2022). Bronchiolitis. In V. C. Broaddus, Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (pp. 72, 994-1004.e4). Seventh Edition: Elsevier.
10. Grenier, C. B.-A.-Y. (2021). Large Airway Disease and Chronic Airflow Obstruction . In A. C. Adam, Grainger & Allison's Diagnostic Radiology (pp. 6, 126-162). Elsevier.
11. Hakan Yazan, F. K. (2021). Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: Clinical and radiological evaluation and long-term results. *Heart & Lung: The Journal of Cardiopulmonary and Acute Care*, Volumen 50, Número 5, Páginas 660-666.
12. Jerkic, S.-P., Brinkmann, F., Calder, A., Casey, A., Griese, M., Kurland,, G., . . . Zielen, S. (2020). Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children: Diagnostic Workup and Therapeutic Options: A Workshop Report. *Canadian Respiratory Journal*.
13. Jingwei Liu, H. Y. (2023). Bronchiolitis obliterans associated with toxic epidermal necrolysis induced by infection: A case report and literature review . *Front Pediatr*, 2;11:1116166.

14. Kaul, B. (2023, January 17). Bronchiolitis Obliterans CLINICAL OVERVIEW. Elsevier BV.
15. Kavaliunaite, E., & Aurora, P. (2019). Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children. *Experte Review of Respiratory Medicine*.
16. Lee, E., Park, S., & Yang, H.-J. (2022). Pulmonary Function in Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*.
17. Maia, S., Eli, D., Cunha, R., Bitencourt, E., Riedi, C., Chong, H., & Chong, D. (2019). Clinical, functional, and cytological evaluation of sputum in postinfectious bronchiolitis obliterans: a possible overlap with asthma? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*.
18. Metwally, C. A. (2020). Pediatric lung transplantation: Dynamics of the microbiome and bronchiolitis obliterans in cystic fibrosis. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, Volumen 39, Número 8, Páginas 824-834.
19. Rachana Krishna, F. A. (2023). Bronchiolitis Obliterans . *StatPearls*, 1025-1042.
20. Robert M. Kliegman, N. J. (2020). Otras enfermedades de las vías respiratorias distales. In R. M. Kliegman, Nelson. *Tratado de pediatría* (pp. Capítulo 422, 2226-2228). España: Elsevier.
21. Salazar, J., Ceballos, A., Montes, L., Buitrago, A., & Ciro, J. (2022). Bronchiolitis obliterans and SARS-CoV-2: the beginning of an association. *Revista Chilena de Infectología*.
22. Tamera, y. A. (2022). Connective Tissue Diseases. In Murray & Nadel's *Textbook of Respiratory Medicine* (pp. 1262-1283.e16). Elsevier.
23. Vanstapel, A., Verleden, S., Verbeken, E., Braubach, P., Vanaudenaerde, B., Jonigk, D., . . . Kaes, J. (2022). Beyond Bronchiolitis Obliterans: In-Depth Histopathologic Characterization of Bronchiolitis Obliterans Syndrome after lung trasplantation. *Journal of clinical medicine*.
24. Xiaohui Hao, C. P. (2022). Effect of azithromycin on bronchiolitis obliterans syndrome in posttransplant recipients: A systematic review and meta-analysis . *Medicine (Baltimore)*, 15;101(28):e29160.
25. Zhiyi Liu, F. L. (2022). Reprogramming alveolar macrophage responses to TGF- β reveals CCR2+ monocyte activity that promotes bronchiolitis obliterans syndrome . *J Clin Invest*, 3;132(19):e159229.

© 2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).