

# Bronquiolitis obliterante y SARS-CoV-2: el inicio de una asociación

## Bronchiolitis obliterans and SARS-CoV-2: the beginning of an association

Juliana Quintero Salazar<sup>1</sup>, Andrés Aranzazu Ceballos<sup>2</sup>, Leonardo Múnera Montes<sup>3</sup>, Andrea Parra Buitrago<sup>3</sup> y Jorge García Ciro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad CES. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup>Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup>Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Se declara que no existen fuentes de financiación ni conflictos de intereses.

Recibido: 17 de abril de 2022 / Aceptado: 28 de septiembre de 2022

### Resumen

La infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica generalmente se manifiesta con síntomas leves; sin embargo, en pacientes con co-morbilidades puede haber compromiso pulmonar grave. Se presenta el caso de un lactante de tres meses de edad con una infección por SARS-CoV-2, con sintomatología respiratoria persistente por 8 semanas después de la infección inicial, con RPC persistentemente positiva, requiriendo varias hospitalizaciones, oxígeno suplementario y ventilación mecánica invasiva. Se encontraron hallazgos clínicos y radiológicos compatibles con una bronquiolitis obliterante asociada a la infección por SARS-CoV-2. Hubo una adecuada respuesta clínica, después del inicio de tratamiento de primera línea para bronquiolitis obliterante, y una evolución favorable durante el seguimiento hasta la fecha, evidenciando la importancia de tener en cuenta esta asociación en la práctica clínica.

**Palabras clave:** Bronquiolitis obliterante; SARS-CoV-2; COVID-19; infección respiratoria.

### Abstract

SARS-CoV-2 infection in the pediatric population usually manifests with mild symptoms; however, in patients with comorbidities, there may be a severe pulmonary compromise. We present the case of a 3-month-old patient with acute SARS-CoV-2 infection, with persistent respiratory symptoms up to 8 weeks after the initial infection, with a persistently positive PCR test, requiring several hospitalizations, supplemental oxygen, and even invasive mechanical ventilation. Clinical and radiological manifestations were found consistent with bronchiolitis obliterans associated with SARS-CoV-2 infection. An adequate clinical response was documented after starting first-line treatment for bronchiolitis obliterans with satisfactory evolution during follow-up to date, evidencing the importance of considering this association in clinical practice.

**Keywords:** Bronchiolitis obliterans; SARS-CoV-2; COVID-19; respiratory infection.

### Introducción

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es causada por el virus SARS-CoV-2. El espectro de gravedad en niños y adolescentes va desde un cuadro asintomático hasta un compromiso respiratorio grave o muerte. A diferencia de los adultos, existen menor letalidad y/o complicaciones pulmonares a largo plazo<sup>1</sup>.

La bronquiolitis obliterante (BO) es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, irreversible, consecuencia de una lesión grave del tracto respiratorio inferior que origina una fibro-proliferación ex-

cesiva debido a una reparación tisular aberrante<sup>2-4</sup>. La principal causa infecciosa de BO descrita es la infección por adenovirus; otros agentes menos frecuentes son metapneumovirus, influenza, parainfluenza, el virus respiratorio sincicial (VRS), herpes simple, citomegalovirus, entre otros<sup>5-7</sup>.

El virus SARS-CoV-2 puede causar una inflamación grave con una respuesta proliferativa del tejido del tracto respiratorio inferior. Hasta el momento, existen pocos reportes de casos en el mundo de BO posterior a la infección por SARS-CoV-2 que datan de una posible relación causal<sup>8,9</sup>.

### Correspondencia a:

Juliana Quintero Salazar  
juliquisa@hotmail.com

Presentamos el caso de un lactante de tres meses de vida, quien desarrolló una BO después de una infección persistente por SARS-CoV-2.

### Caso clínico

Lactante de sexo masculino previamente sano, con antecedentes perinatales de ser un pretérmino tardío de 36 semanas, con un peso al nacer de 2.605 g, y una hipoglicemia neonatal transitoria, sin otras complicaciones.

Fue hospitalizado por primera vez a los tres meses de vida en una institución de cuarto nivel de atención por una bronquiolitis grave secundaria a una infección por SARS-CoV-2, documentada con prueba de RPC múltiple para patógenos respiratorios, descartando co-infección viral. Requirió manejo con cánula nasal de alto flujo, siendo dado de alta después de una semana en buenas condiciones generales.

Fue admitido posteriormente, cuatro días después por fiebre objetiva y persistencia de la tos. Al examen físico presentaba taquipnea, retracciones subcostales, espiración prolongada, crépitos, sibilancias a la auscultación pulmonar y requerimientos de oxígeno. Adicionalmente, se documentó en el segundo ingreso una infección urinaria por *Proteus mirabilis*, tratada durante una semana con antibioticoterapia intravenosa, sin complicaciones; recibió nebulizaciones con salbutamol, bromuro de ipratropio, y requirió oxígeno con cánula nasal convencional. Fue dado de alta con resolución de los síntomas respiratorios y el diagnóstico al alta fue de un síndrome bronquial obstructivo post-viral.

Dos semanas después ingresó nuevamente por el servicio de urgencias con dificultad respiratoria, retracciones subcostales intensas y tos persistente. Se realizó una RPC para SARS-CoV-2, que fue persistentemente positiva, descartando mediante un panel viral otras infecciones asociadas, como VRS, adenovirus e influenza A y B. Se realizó una radiografía de tórax que evidenció compromiso de la vía aérea inferior (Figura 1). En la tercera hospitalización se administró salbutamol nebulizado y oxígeno suplementario. Fue dado de alta nuevamente con diagnóstico de exacerbación respiratoria prolongada por COVID-19.

Seis semanas después de la primera hospitalización, el paciente ingresó nuevamente por persistencia de los síntomas respiratorios. Se realizó un panel molecular para patógenos respiratorios (FilmArray®) el cual detectó nuevamente SARS-CoV-2 y descartó otras co-infecciones virales y bacterianas asociadas. Estuvo hospitalizado con una insuficiencia respiratoria aguda, shock mixto, requiriendo ventilación mecánica invasiva. Durante el curso en la Unidad de Cuidados Intensivos, presentó una traqueítis por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, tratada con antibioticoterapia.

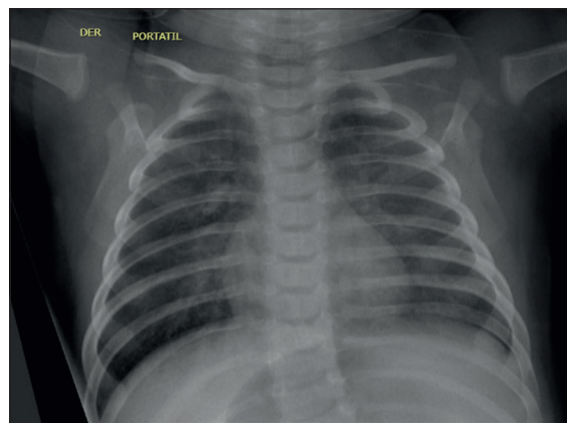
Ante la gravedad del cuadro y el deterioro respiratorio durante la cuarta hospitalización se solicitó una tomografía computarizada (TC) torácica de alta resolución con fase inspiratoria y espiratoria, encontrando hallazgos compatibles con una enfermedad de la vía aérea pequeña, con hiperinsuflación pulmonar bilateral, patrón de mosaico de atenuación difuso en los cortes en decúbito lateral, patrón de consolidación y vidrio esmerilado periférico basal posterior (Figura 2).

Los hallazgos imagenológicos encontrados, asociados al antecedente de infección respiratoria grave por SARS-CoV-2 con síntomas persistentes (tos, sibilancias, dificultad respiratoria) por ocho semanas después del inicio de los síntomas, hicieron plausible el diagnóstico de una bronquiolitis obliterante post-infecciosa.

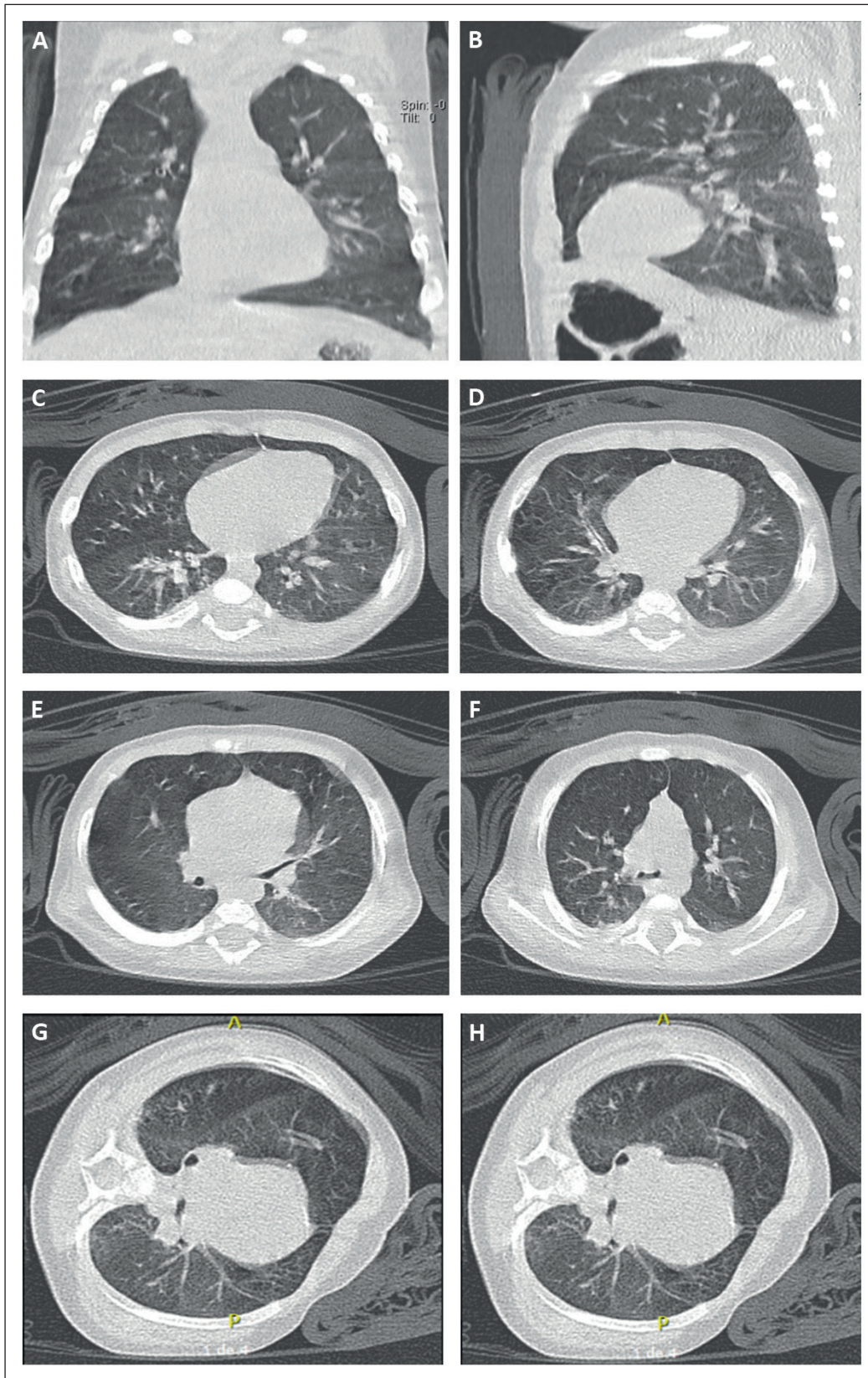
Se inició manejo intrahospitalario con pulsos de metilprednisolona 10 mg/kg durante tres días y posteriormente prednisolona a dosis de 1 mg/kg/día. Adicionalmente, recibió tratamiento de primera línea para BO con terapia con fluticasona 125 mg, dos inhalaciones cada 12 h; azitromicina 10 mg/kg/día, tres días a la semana y montelukast vía oral 4 mg al día.

El paciente tuvo una evolución favorable, respondiendo adecuadamente al tratamiento. Egresó con oxígeno domiciliario, con un mínimo requerimiento de oxígeno suplementario, con disminución gradual de las dosis de corticoesteroide sistémico, y fluticasona inhalada 500 microgramos al día, montelukast 4 mg al día y azitromicina, tres días a la semana.

El seguimiento ambulatorio fue satisfactorio, lográndose la suspensión del oxígeno domiciliario, sin requerir nuevas hospitalizaciones. Actualmente, el paciente se encuentra asintomático, creciendo adecuadamente y sin otras secuelas asociadas a la enfermedad.



**Figura 1.** Radiografía de tórax al tercer ingreso. Ambos ángulos costofrénicos libres. Opacidades intersticiales centrales bilaterales sin cambios, sin áreas de consolidación, con hiperinsuflación pulmonar bilateral. Estructuras óseas sin alteraciones.



**Figura 2.** Resultado de TC de tórax de alta resolución con fase inspiratoria y espiratoria. **A:** proyección coronal, **B:** proyección sagital, **C-F:** proyecciones trasversales, **G:** proyección en espiración, **H:** proyección en inspiración. Se observa compromiso residual con pequeñas áreas en vidrio esmerilado y consolidaciones en parche principalmente en el pulmón derecho. Signos de atrapamiento aéreo que indican secuelas de enfermedad de la vía aérea pequeña.

## Discusión

Los niños y adolescentes con COVID-19 son usualmente asintomáticos o cursan con síntomas leves. Sin embargo, unos pocos niños con factores de riesgo experimentan un compromiso grave y complicaciones pulmonares a largo plazo<sup>1</sup>. Nuestro paciente, de tres meses de edad y antecedente de prematuridad, desarrolló una BO posterior a una infección por SARS-CoV-2, sugiriendo una asociación causal incipiente.

La principal causa descrita de BO son las infecciones graves del tracto respiratorio inferior<sup>3,4</sup>. El adenovirus se ha establecido como la principal causa, particularmente los serotipos 1, 3, 5, 7, 11, y 21; otros agentes menos frecuentes incluyen metapneumovirus, herpes simple, influenza, parainfluenza tipo 3, citomegalovirus, VRS, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*<sup>5,6</sup>. La familia de coronavirus MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus), SARS-CoV y SARS-CoV-2 también han sido descritos como causantes de inflamación subepitelial de la vía respiratoria<sup>10,11</sup>.

La patogénesis de la BO es una modificación en el proceso inicial de reparación del epitelio y de la microvasculatura bronquial que conlleva a una reparación aberrante que no permite volver a su estado basal. Este mecanismo compensatorio se perpetúa y genera, de forma continua, una inflamación aguda y crónica con la subsecuente proliferación de tejido de granulación en las vías respiratorias, que conduce a obstrucción y obliteración bronquial con cambios epiteliales como atrofia o hiperplasia, lo que resulta en un proceso de fibrosis bronquial<sup>2-5</sup>.

Aunque el estándar de oro para confirmar el diagnóstico es el estudio histopatológico, existen criterios clínicos, radiológicos y de función pulmonar para realizarlo, ya que, éste suele ser tardío al sobreponerse con otras enfermedades respiratorias y de la vía aérea pequeña<sup>2,10</sup>. Dentro de las manifestaciones clínicas de la BO post-infecciosa se encuentra la obstrucción severa de las vías respiratorias que lleva a hipoxemia, e incluso a ventilación mecánica, como en el caso presentado. Una vez establecida la enfermedad, se caracteriza clínicamente por taquipnea, retracciones, crépitos, sibilancias, tos e hipoxemia durante al menos 30 días después de la infección inicial.

Nuestro paciente, cumple con los criterios clínicos y radiológicos, debido a la evidencia de hallazgos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con patrón en mosaico de atenuación con atrapamiento aéreo, zonas

con patrón de vidrio esmerilado y consolidaciones en parche<sup>4-7</sup>. Por este motivo, no se insistió al momento de la evaluación del paciente, en la extensión de estudios de inmunodeficiencia, enfermedad pulmonar crónica o fibrosis quística, salvo el descarte de otros virus respiratorios.

Yilmaz y cols.<sup>8</sup> reportaron el caso de un lactante de cinco meses, de sexo masculino, que luego de 43 días de infección por SARS-CoV-2 presentó síntomas respiratorios inespecíficos, con un TC de tórax que evidenció un patrón de vidrio esmerilado y mosaico de atenuación, por lo que se realizó el diagnóstico de una BO<sup>8</sup>.

El tratamiento para la BO post-infecciosa no se ha definido sistemáticamente. En general, se basa en medidas de soporte con cuidados de apoyo, oxígeno, broncodilatadores, corticoesteroides, terapia respiratoria y soporte nutricional<sup>13</sup>. Dentro del manejo farmacológico se ha utilizado la asociación de fluticasona inhalada, azitromicina y montelukast (terapia FAM) asociada a un ciclo corto de pulsos de corticoesteroides con el fin de evitar la progresión y detener el declive de la función pulmonar, tratamiento instaurado en el paciente del caso presentado<sup>14</sup>.

Nuevos estudios han utilizado la terapia BAM: budesonida, azitromicina y montelukast, demostrando mejoría de la función pulmonar y de los síntomas respiratorios en pacientes con BO post-infecciosa<sup>2,15</sup>. El principal beneficio de la budesonida es la menor liposolubilidad, lo que le da como ventaja una mejor penetración a la vía respiratoria a través de la superficie mucosa<sup>2,15</sup>.

La letalidad documentada de la BO post-infecciosa ha sido hasta 18%. Una vez establecida la enfermedad, la tasa de letalidad es baja, aunque la morbilidad es alta, ya que es causa de hospitalizaciones frecuentes por exacerbaciones respiratorias<sup>16,17</sup>. Por este motivo, consideramos prioritaria una sospecha adecuada para un diagnóstico y tratamiento oportuno.

## Conclusión

El presente caso es uno de los pocos reportados en la literatura científica de una BO posterior a una infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica. Se sugiere una relación causal, pero se requieren más estudios para confirmar la asociación de estas dos entidades, lo que permitirá un diagnóstico acertado, seguimiento estricto y mejoría en los desenlaces con un tratamiento oportuno.

## Referencias bibliográficas

1. Lee M, Hwang JY, Park SE, Jung S, Jo KJ. A case report of postinfectious bronchiolitis obliterans after coronavirus disease 2019 in a 10-year-old child. *J Korean Med Sci* 2022; 37: e246. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e246>.
2. Jerkic SP, Brinkmann F, Calder A, Casey A, Dishop M, Griese M, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: diagnostic workup and therapeutic options: a workshop report. *Can Respir J* 2020; 2020: 5852827. <https://doi.org/10.1155/2020/5852827>
3. Kavaliunaitė E, Aurora P. Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13: 481-8. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1586537>.
4. Velasco González V, Delgado Pecellín I, Selva Folch B. Bronquiolitis obliterante. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2017; 1:115-26.
5. Colom AJ, Teper AM. Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatric Pulmonol* 2019; 54: 212-9. <https://doi.org/10.1002/ppul.24221>
6. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodríguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11: 233-9. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2010.07.005>.
7. Cordero Oñate L, Santana Jiménez MS, Vázquez Pérez S. Bronquiolitis obliterante como secuela de infección por adenovirus. Presentación de caso, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. *Ciencia y Salud* 2020; 4: 109-14. <https://doi.org/10.22206/cysa.2020.v4i2.pp109-114>.
8. Yılmaz Aİ, Ünal G, Pekcan S, Kademli Ö, Kaplan M, Akcan OM. A case of post-infectious bronchiolitis obliterans developing after Covid-19 infection. *Ann Case Report* 2021; 6: 633. <https://doi.org/10.29011/2574-7754.100633>.
9. Tse GM, To KF, Chan PK, Lo AW, Ng KC, Wu A, et al. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Clin Pathol*. 2004; 57: 260-5. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.013276>.
10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323: 2052-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
11. Schaefer IM, Padera RF, Solomon IH, Kanjilal S, Hammer MM, Hornick JL, et al. In situ detection of SARS-CoV-2 in lungs and airways of patients with COVID-19. *Mod Pathol* 2020; 33: 2104-14. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0595-z>
12. Arcanjo Lino C, Batista AK, Soares MA, de Freitas AE, Calheiros Gomes L, Filho JH, et al. «Bronquiolite obliterante: perfil clínico y radiológico de crianças acompanhadas em ambulatório de referência». *Rev Paul Pediatr* 2013; 31:10-6. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822013000100003>.
13. Wolff D, Hildebrandt GC. Bronchiolitis obliterans: pleading for a pragmatic approach. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 591-3. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.01.022>
14. Benden C, Haughton M, Leonard S, Huber LC. Therapy options for chronic lung allograft dysfunction-bronchiolitis obliterans syndrome following first-line immunosuppressive strategies: A systematic review. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36: 921-33. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.05.030>
15. Williams KM, Cheng GS, Pusic I, Jagasia M, Burns L, Ho VT, et al. Fluticasone, azithromycin, and montelukast treatment for new-onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 710-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.10.009>.
16. Chen X, Shu JH, Huang Y, Long Z, Zhou XQ. Therapeutic effect of budesonide, montelukast and azithromycin on post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Exp Ther Med* 2020; 20: 2649-56. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8983>.
17. Hakim A, Cooke KR, Pavletic SZ, Khalid M, Williams KM, Hashmi SK. Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54: 383-92. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0266-6>.