



**CAPÍTULO 13**

# BRONQUIOLITIS

*Dr. Clemax Couto Sant'Anna y Dr. Claudio D'Elia*

## I. INTRODUCCIÓN

**E**n 1940 se usó el término bronquiolitis por primera vez para describir una entidad específica en niños, cuya causa fue postulada como viral. Recién en 1960 se vinculó el virus que se había recobrado en chimpancés (1) y en niños (2) con enfermedad respiratoria baja, y que se denominó “agente de la coriza de los chimpancés”, con la bronquiolitis en infantes menores de 1 año de edad. Más tarde, se designó al virus como Virus Sincitial Respiratorio (VSR).

Considerando la lesión anatómica básica, la bronquiolitis se define como una inflamación de los bronquiolos (3). Sobre la base de los hallazgos clínicos, esta entidad se atribuye a los niños menores de 24 meses con un primer episodio de obstrucción de vías respiratorias bajas. Los criterios diagnósticos varían ampliamente.

Desde el punto de vista clínico, la bronquiolitis aguda o bronquiolitis viral aguda, es un síndrome infeccioso que se presenta inicialmente en el tracto respiratorio superior (como coriza, rinorrea y obstrucción nasal) y que progresa a manifestaciones del tracto respiratorio inferior con tos, dificultad espiratoria, retracción costal, estertores gruesos difusos o roncus y sibilancias. La literatura americana enfatiza mucho más la presencia de sibilancias que los autores europeos. Es muy frecuente la confusión diagnóstica con el primer ataque de asma presentado por un niño. Las controversias actuales sobre los criterios diagnósticos se deben a factores tales como la edad, las indicaciones de neumonía, la dificultad respiratoria y la atopia (4).

## II. ETIOLOGÍA

La etiología de la bronquiolitis es viral en la mayoría de los casos, especialmente en países en desarrollo en donde los agentes causales de sibilancias secundarias a infecciones son los virus respiratorios. El VSR es el agente etiológico más común, aunque otros virus y agentes como la *Bordetella pertussis*, la *Chlamydia trachomatis*, el *Mycoplasma pneumoniae* y la *Moraxella catarrhalis* pueden identificarse (5-9). En el análisis de 128 casos de niños hospitalizados en Rio Grande do Sul (Brasil) (10), se encontró VSR en 52% de los casos, parainfluenza en 5,1%, adenovirus en 1,4% y rinovirus en 0,9%. El serotipo A del VSR se relaciona con las manifestaciones clínicas más graves de bronquiolitis (11).

Aunque no puede decirse con absoluta convicción que la infección bacteriana secundaria después del daño causado por el VSR es común, en países en desarrollo existen algunas evidencias de que esto puede ocurrir. Las infecciones virales en el tracto respiratorio influyen sobre varios de los factores de defensa del huésped y preparan el camino para una subsecuente superinfección bacteriana (12). De la misma manera, la neumonía producida por el VSR es a veces difícil de diferenciar de la bronquiolitis y puede propiciar el desarrollo de infecciones bacterianas secundarias (13).

Uno de los estudios prospectivos realizados últimamente (7), concluyó que tanto las infecciones virales como las bacterianas pueden presentar sibilancias en los infantes. La bronquiolitis ocurre característicamente en niños menores de 2 años de edad, principalmente en los infantes de países en desarrollo (13, 14). En las áreas urbanas de Estados Unidos, 50% de los niños menores de 1 año y casi todos los niños de 2 años han estado infectados por VSR (11).

## III. EPIDEMIOLOGÍA

El VSR, el mayor agente causal de bronquiolitis aguda, puede asociarse a otros síndromes virales respiratorios tales como traqueobronquitis y neumonía. Muchos autores llaman la atención hacia el aspecto estacional del VSR, con el máximo de incidencia durante los períodos de temperaturas bajas. Una epidemia en Nueva Zelanda se describió con admisiones a los hospitales principales durante el invierno y la primavera (15). En el estado brasileño de Rio Grande do Sul, una revisión de cinco años en un hospital pediátrico, mostró que 80% de los casos vistos en clínica ocurrió durante los meses más fríos del año, de junio a agosto (5). En Río de Janeiro, Brasil, los ataques del VSR ocurren usualmente en el otoño. Se observó que éstos fueron responsables por la demanda incrementada a los servicios de salud con respecto a las infecciones respiratorias agudas (IRA), a veces suficientemente graves como para requerir servicios de emergencia (16, 17).

En Benin, Nigeria, los casos fueron más frecuentes durante los meses lluviosos. Hallazgos similares se dieron al sur de India, donde hubo una mayor ocurrencia de bronquiolitis u otras enfermedades causadas por VSR en la estación lluviosa, teniendo en cuenta que en Asia tropi-

cal, la población habitualmente permanece confinada en su casa durante ese período (18). Esto ocurre también durante el invierno en países de clima templado, haciendo que el virus se disemine más fácilmente. La humedad alta en el aire y las variaciones abruptas de la temperatura diaria, como se observó en la epidemia de Shanxi, podrían también contribuir a la supervivencia del VSR en el ambiente. En el estudio relacionado con esta epidemia, el tamaño de la vivienda influyó el número de casos registrados, pues cuanto más pequeña era la casa, mayor fue la incidencia de bronquiolitis (19).

La bronquiolitis parece ser más común en individuos del sexo masculino (5, 19, 20); y aunque se ha asignado una distribución igual para ambos sexos, los casos graves ocurren más frecuentemente en niños varones (3). Los niños que asisten a las guarderías pueden estar en mayor riesgo de infectarse ya que están en contacto cercano con otros en un sitio confinado (20, 21). Algunos estudios de otros factores históricos y demográficos han arrojado resultados contradictorios (22). Otros informan también el hacinamiento o la presencia de hermanos mayores, el hábito de fumar por parte de alguien en la casa, una historia familiar de alergias o asma (23) y la falta de amamantamiento (24), como factores que aumentan las probabilidades de adquirir bronquiolitis.

Las condiciones ambientales, que a menudo se mencionan, son difíciles de comprobar como causa de infecciones respiratorias. Un estudio en niños navajos, encontró un gran número de pacientes con bronquiolitis aguda entre los residentes de casas que usaban estufas de leña. Por otro lado, un estudio con niños que habían tenido bronquiolitis previamente, dirigido a detectar sibilancias secundarias, no mostró influencia alguna de elementos como el hábito de fumar de los padres o el estado socio-económico, como factores de riesgo para estos episodios (26). Estos datos parecen contradecir otro estudio que trata de caracterizar factores de riesgo para las sibilancias mediante el análisis multivariado. Estos autores concluyen que los episodios previos de bronquiolitis en los primeros años de vida y el haber sido fumadores pasivos, fueron factores importantes en el desarrollo de sibilancias en niños entre 8 y 13 años de edad (27). La literatura describe con frecuencia otros factores de riesgo de bronquiolitis: nacimiento prematuro, displasia broncopulmonar y enfermedades cardiovasculares (5, 11, 21, 28-31).

Se ha informado que 95.000 niños son hospitalizados por año en Estados Unidos a causa de la infección por VSR, con más de 4.500 casos fatales (21). Algunos informes describen gran variación entre los valores de la tasa de letalidad por bronquiolitis, los cuales van de 1,25% hasta 25% (32).

#### **IV. PATOGÉNESIS**

El tipo de lesión y las manifestaciones clínicas inducidas por las enfermedades virales en las vías respiratorias, son probablemente una combinación de la afinidad de los virus por células específicas en segmentos específicos de las vías respiratorias (tropismo), el efecto destructor

a nivel celular (virulencia), el calibre de las vías aéreas del huésped y la respuesta inmunitaria que se pueda generar. Aunque el VSR es *in vitro* uno de los menos destructivos entre los virus respiratorios, su gran afinidad por el epitelio bronquiolar explica su tendencia a producir un trastorno respiratorio importante.

La inoculación del VSR ocurre presumiblemente a través de la superficie de la mucosa nasal. Después de un período de incubación asintomático de cuatro a cinco días, el niño infectado desarrolla síntomas característicos de la infección respiratoria superior. La infección se resuelve habitualmente a partir de este punto. La diseminación hacia las vías respiratorias bajas la causan mecanismos escasamente comprendidos aún, supuestamente mediante la aspiración de secreciones infectadas que producen neumonía o bronquiolitis (33).

Desde el punto de vista anatómico, el mecanismo responsable de la lesión a las vías aéreas es el efecto citopático viral directo después de la interacción celular entre el virus y el huésped y el efecto indirecto mediado por mecanismos inmunológicos.

La respuesta inmunitaria primaria consiste de infiltración tisular producida por la migración de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos después de la liberación de mediadores químicos procedentes de las células epiteliales dañadas. Estas células liberan más mediadores los cuales alteran la permeabilidad endotelial, los enlaces epiteliales y el transporte de iones, extendiendo desde allí la inflamación con migración celular adicional y promoviendo edema (34). El contenido luminal incrementado contiene secreciones y detritos que son, en parte, los responsables en parte de la obstrucción de las vías aéreas, produciendo limitaciones en el flujo de aire, así como atelectasias y desequilibrio ventilación-perfusión consecuente.

La contracción del músculo liso es otro mecanismo potencial de la obstrucción de las vías aéreas. Además, las anormalidades de los sistemas adrenérgicos y colinérgicos durante las virosis respiratorias descritas anteriormente, y el sistema no-adrenérgico/no-colinérgico (NANC), también pueden inducir broncoconstricción posterior al daño epitelial (35). Los mediadores químicos de este sistema son los neuropéptidos, algunos de ellos como la sustancia P, las taquininas y el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP<sup>1</sup>), pueden inducir la obstrucción pero su papel en la bronquiolitis necesita más investigación (36).

Los hallazgos del tracto respiratorio inferior en autopsias muestran la coexistencia de inmunoglobulina G y de algunos antígenos del VSR en los casos de bronquiolitis, en contraste con la ausencia de inmunoglobulinas y la abundancia de antígenos virales en los infantes que mueren a causa de la neumonía producida por VSR (35). Estos autores sugieren que la enfermedad puede ser inducida por la reacción alérgica de Gell y Coombs del tipo III.

En niños con sibilancias seguidas a la infección por VSR, los anticuerpos específicos IgE y los elevados niveles de histamina fueron mayores en las secreciones nasofaríngeas que en los niños con otros síndromes clínicos (37); también se encontraron anticuerpos específicos del tipo IgE e IgG a nivel sérico (38).

---

1 Por sus siglas en inglés = *calcitonin gene related peptide*

La disminución de los linfocitos T-supresores con la relación T-estimulante/T-supresor aumentada, podría jugar un papel importante en la patogénesis de la bronquiolitis aguda, permitiendo una hiper-producción de IgE y la activación de mastocitos a nivel alveolar (39).

La literatura ha descrito ampliamente la respuesta celular específica al VSR (40-43) y parece ser más intensa en los niños antes de los 6 meses de edad (41) así como en los casos más graves (40). La posible relevancia de la hipersensibilidad tardía es altamente sugestiva debido al extenso infiltrado celular de tipo mononuclear. Se ha especulado además que la sensibilización intrauterina debido al paso de un factor transplacentario, es la responsable de esta respuesta exagerada en los niños pequeños (44).

Algunos autores aseveran que los complejos antígeno-anticuerpo participarían en la patogénesis de la bronquiolitis. Los anticuerpos neutralizantes maternos contra el VSR, adquiridos pasivamente por el feto, podrían ser responsables por la alta incidencia de la enfermedad en los primeros meses de vida. Los complejos inmunes podrían estar también involucrados en la enfermedad más grave entre los niños que reciben vacuna de virus inactivados (45). Otros hallazgos contradicen esta hipótesis pues no informan de correlación entre los anticuerpos pasivos o activos y la gravedad de la enfermedad (46-49). Se ha sugerido una diferencia cualitativa entre la transferencia pasiva de anticuerpos y los inducidos por la vacuna (47). Aunque en un estudio prospectivo y aleatorio sobre factores de riesgo en la bronquiolitis, se admite que los anticuerpos pasivos podrían tener un efecto protector (50).

Otro estudio no encontró niveles bajos de complemento en el suero de pacientes con bronquiolitis aguda (51). Sin embargo, esto no descartaría la reacción de Gell y Coombs en la patogénesis de la enfermedad.

Los mecanismos patogénicos en la bronquiolitis permanecen todavía indefinidos. La capacidad de recuperación después de la infección con VSR se relaciona con los niveles secretorios de las inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM y de anticuerpos dependientes de la citotoxicidad mediada por células (ADCC<sup>2</sup>) (52-54). Estos mecanismos podrían ser los responsables por los síntomas leves observados en las reinfecciones. La variación de los hallazgos clínicos en niños pequeños podría ocurrir como consecuencia de la falta de desarrollo de las defensas individuales del huésped (55).

## V. DIAGNÓSTICO

### a) Clínico y radiológico

Las manifestaciones clínicas son características y encaminan al diagnóstico en la mayoría de casos. Los síntomas de catarro común como rinorrea, tos y febrícula en los estadios tempranos de la enfermedad, seguidos de dificultad respiratoria con signos de obstrucción bronquial

2 ADCC del inglés *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*

y sibilancias, han sido extensamente analizados en la literatura, que considera a algunos de ellos considerados como criterios diagnósticos (5, 14, 56-58).

Los hallazgos clínicos pueden incluir fiebre, a veces alta, que aparece dos o tres días después del inicio de síntomas similares a los del *flu*. La tos puede simular a la de la pertussis y en los pacientes gravemente enfermos, sobrevienen disnea progresiva y cianosis, evolucionando a fallo respiratorio (32).

La presencia de cianosis indica hipoxia grave que puede provocar períodos de apnea. No se ha encontrado relación entre los hallazgos clínicos y el grado de hipoxemia. La hipoxemia en niños hospitalizados con síntomas severos casi siempre tiene un curso prolongado; consecutivamente, la tensión de oxígeno puede retornar a límites normales, entre tres a siete semanas después del inicio de las manifestaciones clínicas (59).

Para identificar indicadores relacionados con la historia clínica, el examen físico y los hallazgos de laboratorio que pudieran ayudar a predecir la severidad de la enfermedad, se siguió prospectivamente a 213 infantes con bronquiolitis. Se identificó seis hallazgos clínicos y de laboratorio como los más fuertemente asociados a la subsecuente severidad de la enfermedad:

- apariencia del niño como “muy enfermo” o “tóxico”;
- oximetría menor de 95% estando en reposo;
- edad gestacional menor de 34 semanas;
- frecuencia respiratoria mayor de 70 por minuto;
- radiografía de tórax con atelectasias; y
- edad menor de 3 meses (60).

Los hallazgos cardiovasculares se determinaron principalmente como resultado del grado de hipoxemia presentado, aunque la relación descrita entre la infección por VSR y la taquicardia supraventricular en infantes sugiere acción directa del virus (61). Puede ocurrir desequilibrio hidroelectrolítico, a veces grave. La retención de líquidos puede explicarse por la secreción aumentada de la hormona antidiurética (HAD), seguida de hiperreninemia con subsecuente hiperaldosteronismo secundario. Esta elevación de la secreción de HAD probablemente no es inapropiada y ocurre como resultado de receptores en el tórax que responden a hipovolemia (62).

La edad del paciente (infante o hasta 2 años de edad) y el hecho de que se trate de su primer episodio de sibilancias, deben ser considerados. La bronquiolitis recurrente se presenta raramente pero presenta un dilema diagnóstico.

La radiografía de tórax, aunque no es específica, puede constituirse en un diagnóstico complementario. Las manifestaciones radiológicas apreciadas son hiperinsuflación torácica difusa con volumen pulmonar aumentado, hiperlucencia, aplanamiento de los diafragmas y broncograma aéreo con un infiltrado de patrón intersticial. Frecuentemente se puede observar áreas atelectáticas provenientes de tapones mucosos así como infiltrados de baja densidad y un engrosamiento pleural que puede ser evidente (3, 32, 59).

Los rayos X de tórax pueden ser de gran valor en los pacientes hospitalizados, revelando complicaciones como infecciones bacterianas, atelectasias y raramente neumotórax. No hay signos clínicos que discriminen claramente entre un paciente que tiene neumonía y otro que no (6). Los niños pueden clasificarse como afectados por una forma grave de la enfermedad, incluso con una radiografía de tórax normal, sobre todo si presentan dificultad respiratoria severa, cianosis o manifestaciones gastrointestinales tales como rehusar líquidos con vómitos o distensión abdominal (63). No se ha demostrado correlación alguna entre los hallazgos radiográficos y las manifestaciones clínicas (64). Se ha sugerido que los rayos X de tórax deberían realizarse cuando se requiere tratamiento médico intensivo, cuando ocurre un empeoramiento súbito de la condición respiratoria o cuando existan enfermedades cardíacas o pulmonares previas.

Frecuentemente es difícil discriminar entre los hallazgos radiográficos de una bronquiolitis y una neumonía viral. A partir de este punto, el diagnóstico clínico-radiológico permite esta diferenciación basándose en el creciente esfuerzo respiratorio de la bronquiolitis. Algunos autores franceses han descrito estos dos procesos como bronconeumopatías productoras de disnea y no productoras de disnea (32).

Es claro que en algunas situaciones, el examen radiográfico puede mostrar signos de bronquiolitis vinculada con consolidaciones más densas que sugieren neumonía bacteriana, lo cual conduce a ambos diagnósticos (59). Por otra parte, se ha enfatizado también la dificultad radiográfica bien conocida para hacer diferencia entre las infecciones bacterianas y las virales (65). En algunos datos, las consolidaciones alveolares (“neumonía lobar”) se encontraron en ambos tipos de infecciones.

## **b) Diagnóstico de laboratorio**

Los estudios de vigilancia epidemiológica emplean métodos clásicos para aislar el VSR en cultivos de tejidos, tratando de proveer la etiología viral específica de las epidemias, tanto a nivel de la comunidad como en las de tipo nosocomial (66). Esta identificación se logra mediante la recolección de especímenes provenientes del aspirado nasofaríngeo que puede hacerse en lugares que cuentan con esta tecnología. El procedimiento es menos accesible en países en desarrollo y tiene la desventaja de que requiere un tiempo relativamente largo para obtener los resultados (67). En casos individuales, el aspirado nasofaríngeo puede obtenerse por medio de la técnica de inmunofluorescencia, método altamente sensitivo para la detección del VSR (63, 64, 67, 68).

La prueba serológica de fijación del complemento permite la detección de anticuerpos específicos (59, 69). Debe recordarse, como se explicó anteriormente, que los infantes pequeños no poseen respuestas serológicas normales, lo cual restringe su utilidad (67, 70). Más aun, se necesitan dos muestras, la segunda de las cuales se toma dos semanas después del inicio de los síntomas, cuando debería observarse un incremento de hasta cuatro veces el título de anticuerpos (5).

## VI. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tomando en consideración que las sibilancias son de importancia fundamental en la bronquiolitis y que otras condiciones en infantes también presentan este signo, el diagnóstico diferencial debería incluir muchas otras enfermedades agudas dentro del grupo de las etiquetadas como dentro del “síndrome sibilante”.

Los criterios clínicos de bronquiolitis comprenden todas las fases de la infección; después de las manifestaciones del tracto respiratorio superior, los síntomas sugestivos son disnea, hiperinsuflación pulmonar, roncus y sibilancias, aunque pueden encontrarse hallazgos menos intensos.

El principal diagnóstico diferencial es el asma. Esta afección crónica en niños pequeños puede confundirse con bronquiolitis, considerando que los virus son los mayores factores precipitantes de los ataques de asma a esta edad. Asimismo, los niños con predisposición genética al asma y con una historia familiar atópica positiva, pueden ser infectados por VSR y desarrollar bronquiolitis. Debe recordarse que el asma es, característicamente, recurrente y responde frecuentemente a los broncodilatadores, mientras que no ocurre lo mismo con la bronquiolitis. La predisposición de un niño a tener sibilancias recurrentes durante los episodios virales, puede tener una base genética, sea o no hereditaria (71).

Debe enfatizarse la relevancia del papel de la hiperreactividad. Este término se usa cuando existe una respuesta anormal con estrechamiento de las vías aéreas inducida por estímulos no específicos. Algunos autores discuten si la respuesta bronquial determina los episodios de sibilancias o si aquélla resulta como una secuela (72).

Debe tomarse en cuenta otras condiciones acompañadas por sibilancias, tales como síndromes de aspiración, que incluyen el reflujo gastroesofágico, las malformaciones pulmonares (quistes, fistulas traqueosofágicas), el anillo vascular, la fibrosis quística, la aspiración de cuerpo extraño, la insuficiencia cardíaca congestiva y otras condiciones menos comunes. La taquipnea, la tos y las retracciones intercostales de la neumonitis por *Pneumocystis carinii*, la cual se da casi exclusivamente en desórdenes que cursan con inmunodeficiencia, pueden eventualmente simular una bronquiolitis. Si se sospecha estas condiciones, habitualmente la historia clínica, y eventualmente la radiografía de tórax con material de contraste en el esófago, son suficientes para establecer la causa.

## VII. TRATAMIENTO

La mayoría de los casos puede tratarse sin internación con medidas de sostén, tales como reposo, hidratación oral, lactancia materna, prendas de vestir adecuadas, baños tibios y antipiréticos en caso de fiebre.

El uso de la ventilación mecánica se hace necesario solamente en un pequeño porcentaje de niños. Una revisión en pacientes brasileños hospitalizados mostró que se indicó la ventilación

mecánica en 7,5% de los casos (10). Considerando que los niños moderada o gravemente enfermos que llegan a los establecimientos de salud presentan sibilancias, frecuentemente se les trata con broncodilatadores nebulizados como el fenoterol, el albuterol o la epinefrina, en el caso de que la ventilación mecánica no esté disponible, tal como lo recomienda la versión de 1992 del manual estandarizado de infecciones respiratorias agudas en Brasil (73).

Los pacientes que tienen el riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad son los desnutridos, deshidratados, prematuros, anémicos y aquellos con trastornos cardiacos o episodios previos de sibilancias (5). En los casos serios que requieren hospitalización, debe dársele prioridad al tratamiento con oxígeno humidificado por medio de cualquier aparato disponible, como las cánulas nasales, mascarillas o tienda de oxígeno (Oxy-Hood®). La reversión de la hipoxemia corrige frecuentemente el desequilibrio de la relación ventilación/perfusión que ocurre en la enfermedad. A menudo no se necesita más de 35 a 45% de concentración de oxígeno para que el paciente mejore (3).

En los países en desarrollo, frecuentemente, no es factible la realización de la gasometría arterial, pero aun cuando está disponible, no debería realizarse en exceso a fin de reducir el sufrimiento que produce a los pacientes. La evaluación óptima de la administración de oxígeno debe efectuarse también por medio de la evaluación clínica seriada, registrando signos vitales, observando el estado de conciencia, los patrones respiratorios, la perfusión y la presencia de cianosis (5).

La administración nasal de oxígeno puede hacerse con niveles bajos de uno a tres litros por minuto. La llamada Oxy-Hood®, aunque es más adecuada, requiere mayor flujo de oxígeno, de hasta ocho litros por minuto, además de un compresor que mezcle el aire. La humidificación continua del aire por medio de vaporizadores no ha probado su eficacia y por lo tanto no es indispensable en el tratamiento de estos pacientes. La ingesta de líquidos debe vigilarse cuidadosamente por el riesgo de edema pulmonar y sobrehidratación. Habitualmente se prescribe entre 70 y 80% de los requerimientos basales diarios recomendados (3).

El uso de medicamentos como la teofilina, los simpaticomiméticos, anticolinérgicos y corticosteroides, es todavía controversial y muchos autores no lo recomiendan ya que la mayoría de estudios no ha demostrado que causen alteración alguna en la historia natural de la enfermedad.

Después de la fase aguda en niños con sibilancias persistentes, la beclometasona inhalada por vía oral puede ser valiosa reduciendo la frecuencia de los síntomas (74), pero no es una práctica estándar aceptada. Aunque la fisioterapia respiratoria es en general efectiva para el aclaramiento de las secreciones bronquiales, no hay estudios que prueben su efectividad en la bronquiolitis (75).

Actualmente se ensaya el uso terapéutico de la inmunoglobulina G humana (IgG) en infantes con bronquiolitis o neumonía causadas por VSR, en un intento por acelerar la recuperación, aminorar los síntomas y reducir la excreción del virus (76).

### **a) Broncodilatadores**

La administración de terapia broncodilatadora en bronquiolitis es todavía controversial. La presencia de sibilancias conduce frecuentemente a la interpretación errónea de diagnosticar como bronquiolitis el ataque inicial de un asma bronquial. En estas circunstancias, el uso de broncodilatadores puede ser beneficioso.

Dos estudios clínicos recientes, aleatorios y a doble-ciego, mostraron resultados opuestos con el uso de albuterol nebulizado. En uno de ellos, un estudio realizado en 40 niños, entre 6 semanas y 24 meses de edad, se describió mejoría clínica analizando el uso de músculos accesorios de la respiración y las saturaciones de oxígeno. Se empleó dosis de 0,15 mg/kg por tres veces administradas en intervalos de una hora (77).

En otro estudio con 21 infantes, se demostró una disminución en la saturación de oxígeno tanto en el grupo tratado con albuterol como en el que se usó placebo, con una mayor duración y gravedad en la desaturación en los pacientes que recibieron albuterol (68). Con en estos hallazgos, los investigadores concluyeron en que las drogas simpaticomiméticas nebulizadas no deben indicarse en el tratamiento de la bronquiolitis, aun cuando no hubo reacciones secundarias adversas significativas al uso de las mismas.

El bromuro de ipratropio, un derivado cuaternario de la N-isopropil-atropina, se encuentra disponible para su uso desde principios de 1980. Parece ser más broncoselectivo y menos productor de efectos colaterales sistémicos anticolinérgicos como la atropina. El bromuro de ipratropio ha generado una ola de interés en su uso para la bronquiolitis. Los primeros estudios en el Reino Unido, sin embargo, fueron de alguna forma decepcionantes. En uno de ellos, la comparación entre albuterol, bromuro de ipratropio y un placebo en niños con bronquiolitis, mostró una mejor función de la respiración con el albuterol (78). Sin embargo, un ensayo clínico a doble-ciego con albuterol, no causó efectos clínicos y los autores no aconsejan su uso en bronquiolitis (79). Las investigaciones más recientes todavía contienen opiniones controversiales sobre la acciones relevantes de los broncodilatadores en la bronquiolitis.

En otro estudio a doble-ciego, se comparó el albuterol y el bromuro de ipratropio en pacientes hospitalizados, de entre 2 meses y 2 años de edad que no respondieron bien al albuterol en la sala de emergencia (80). Aunque hubo mejoría en la saturación de oxígeno en los niños que recibieron ambas drogas, comparando cada una de ellas por sí misma, se observó que no hubo significancia estadística ni tampoco diferencia en cuanto a los parámetros clínicos con el grupo control. También se comentó que los mayores resultados positivos del estudio previo, pueden haberse debido a una menor gravedad de los síntomas presentados por dicho grupo.

La administración temprana de broncodilatadores fue también la recomendó otro estudio que mostró mejoría clínica y en las mediciones con el oxímetro de pulso (81). Se ha especulado que hay factores individuales que determinan la respuesta a los broncodilatadores en los infantes infectados por VSR (82).

El análisis de las pruebas de función pulmonar en infantes menores de 6 meses en la fase de convalecencia de la bronquiolitis, no encontró mayor influencia sobre el volumen máximo de

oxigenación después de la administración de albuterol. La disparidad de los hallazgos entre los estudios clínicos y los fisiopatológicos, puede deberse a que en los últimos, el uso de hidrato de cloral para sedación, antes de realizar las pruebas de función pulmonar, puede haber influido los resultados finales. Esta droga interfiere con la acción farmacológica del albuterol; más aún, la mejoría clínica pudiera observarse en el transcurso de cierto período, pero no después de una sola dosis (83).

Se ha admitido que un número pequeño de infantes y niños pequeños se han beneficiado del uso de broncodilatadores en las “infecciones respiratorias del tracto inferior asociadas a sibilancias”, sin presentar reacciones adversas significativas; aunque no fue factible detectar éstas a juicio clínico. También se ha enfatizado que los niños críticamente enfermos deberían recibir solamente broncodilatadores con administración de oxígeno (13).

En otros estudios, la adrenalina racémica nebulizada fue superior en sus efectos que un placebo (84) y que el salbutamol (85) para el tratamiento de infantes con bronquiolitis.

## **b) Ribavirin**

Los primeros ensayos con este medicamento antiviral empezaron en 1981 y el mismo ha estado disponible para su uso en Estados Unidos desde 1986. Hasta ahora se han publicado muy pocos estudios controlados en inglés. El uso de ribavirin es también controversial, especialmente considerando su alto costo, lo cual se evalúa en función de la relación costo-beneficio (11, 21, 86), así como en lo que se refiere a su ruta de administración en aerosol y su potencial toxicidad para las personas expuestas.

El ribavirin es un nucleótido cuya principal acción se da a nivel del ARN, inhibiendo la síntesis proteica viral (66). Hubo mejoría en la oxigenación de la sangre arterial y en los hallazgos clínicos con el uso de ribavirin en infantes previamente sanos y con enfermedad respiratoria grave subyacente (87).

Para fines prácticos, el medicamento debe administrarse en cámara o tienda de oxígeno con un nebulizador apropiado que genere micropartículas de 2  $\mu$  en el transcurso de un período de 18 a 24 horas por día durante cinco días (86). Ha habido cierta tendencia a evitar su uso en niños con bronquiolitis grave que necesitan ventilación mecánica, debido a la deposición del medicamento en el circuito del ventilador, lo cual requiere la adopción de medidas técnicas especiales.

A pesar de esto, se ha obtenido buenos resultados usando ribavirin en pacientes ventilados mecánicamente, en los cuales se aceleró el egreso hospitalario al empezar la utilización del medicamento en el transcurso de las primeras 28 horas de hospitalización, en pacientes cuyos hallazgos clínicos se iniciaron cuatro o cinco días antes (88). En otro estudio, por el contrario, el período de hospitalización no se redujo en pacientes que recibieron ribavirin tempranamente comparados con un grupo control (86).

Dado el buen pronóstico en infantes con enfermedad leve a moderada, la mayoría de autores aconseja usar el ribavirin en situaciones especiales, como por ejemplo en pacientes que no están gravemente enfermos y se encuentran en el inicio de sus manifestaciones, pero tienen

factores de riesgo potenciales o trastornos subyacentes como: prematuridad, son menores de 6 semanas de edad; tienen anomalías cardíacas o pulmonares (v.gr. displasia broncopulmonar, enfermedad cardíaca congénita con hipertensión pulmonar); presentan inmunodeficiencias; son receptores recientes de transplantes; están bajo quimioterapia para malignidades; en todo paciente mecánicamente ventilado, y también en aquellos niños gravemente enfermos con  $pO_2$  menor de 65 mm de Hg o con retención de  $CO_2$  (11, 21, 66, 87, 89).

## VIII. SECUELAS

El seguimiento de los pacientes con bronquiolitis ha mostrado frecuentemente la persistencia de los síntomas persistentes durante las semanas inmediatas a la enfermedad. En un estudio en niños brasileños, 77% presentó al menos un episodio de sibilancias después de la enfermedad, y en 22% fue necesaria otra admisión al hospital en el transcurso de los 60 días después del egreso original. Varios autores han subrayado el vínculo entre bronquiolitis y asma. Por el contrario, otros han refutado esta asociación, incluso en niños atópicos o con historia familiar positiva para asma (90, 91). Existen indicios de que las anomalías pulmonares pueden persistir años después de la aparente recuperación clínica, incluso en niños que han permanecido asintomáticos (3).

Los resultados conflictivos proporcionados por los estudios de seguimiento, pueden deberse a la variabilidad de los criterios seleccionados para los casos que sirven de indicadores, a la ausencia de grupos de control para comparación, a la inclusión de niños con múltiples variables involucradas, tales como factores ambientales, predisposición a la atopia e infecciones respiratorias previas, y a otros aspectos que pueden convertir el tema en una cuestión de controversia (72, 92).

Se ha descrito una explicación interesante para la ocurrencia de síntomas respiratorios después de la bronquiolitis (93). Se midió en un estudio prospectivo, la conductibilidad de las vías aéreas antes y después de los episodios infecciosos. Se concluyó en que los infantes con los valores menores de conductibilidad tenían un riesgo mayor de desarrollar sibilancias subsecuentes, sugiriendo que esta anomalía en la función no es una secuela de la bronquiolitis sino que un factor predisponente que empeora los síntomas.

Esta entidad, conocida como bronquiolitis obliterante, consiste en una secuela anatomopatológica de repetidas lesiones a las vías aéreas de pequeño calibre, tales como la inhalación de gases y lípidos (neumonía lipoidea) o incluso enfermedades auto-inmunes. Raramente ocurre en la niñez y no debería considerarse como una complicación de la infección por VSR (3). Puede seguir a infecciones por adenovirus, influenza o sarampión. La lesión histológica consiste en una aglomeración celular que incluye fibroblastos, leucocitos y fibrina, los cuales obstruyen parcial o completamente la luz de las vías aéreas conduciendo a la producción de atelectasias y otras complicaciones como bronquiectasias y síndrome del pulmón hiperlucente unilateral, descrito por McLeod and Swyer-James (94).

## IX. PREVENCIÓN

El VSR está presente en grandes cantidades en las secreciones del tracto respiratorio de personas sintomáticas infectadas con el virus y puede transmitirse directamente por medio de gotas grandes de las secreciones de estas personas, durante el contacto cercano con ellas, o también indirectamente por las manos contaminadas con el VSR o fomites. Se ha informado de bronquiolitis o neumonía que amenaza la vida en niños con compromiso cardíaco, pulmonar o de su sistema inmune. Debe tomarse medidas para controlar la transmisión nosocomial, sobre todo hacia estos individuos de alto riesgo. Las precauciones vinculadas con un descenso en la incidencia de las infecciones nosocomiales por el VSR, son el estricto lavado de manos, el uso de guantes y de batas (3, 96).

La gamaglobulina hiperinmune IV, todavía no aprobada por el Comité Estadounidense Asesor de Productos Derivados de la Sangre de la FDA<sup>3</sup>, fue analizada por el Grupo de Estudio de la Inmunoglobulina del VSR (97). Los resultados del estudio multicéntrico del tipo de ensayo clínico parecen demostrar la eficacia de la inmunoglobulina, administrada intravenosamente, para prevenir la infección del tracto respiratorio inferior (ITRI) en niños de alto riesgo, al producir altos títulos de anticuerpos en contra del VSR. El grupo al que se administró la dosis más alta tuvo menos número de ITRIs, fue hospitalizado menos días, permaneció menos tiempo en una unidad de cuidado intensivo y se le administró menos cantidad de ribavirin.

La vacuna en formalina inactivada empleada en 1960, no demostró eficacia en el desarrollo de enfermedades más graves después de la exposición al virus salvaje; en realidad, su uso se desaprobo (98).

Actualmente, han surgido nuevas expectativas en la prevención de la bronquiolitis con estudios experimentales que evalúan la inmunidad al VSR mediante la participación de glicoproteínas F y G de la cubierta viral. Estas glicoproteínas son capaces de inducir anticuerpos neutralizantes, principalmente la F, que parece ser el antígeno viral más importante en términos de inducción de inmunidad celular y humoral (98). Puede que se consiga la eficacia deseada en la inmunización en contra del VSR con el desarrollo de vacunas en subunidades que contengan las mencionadas glicoproteínas F y G. La administración de vacuna de proteína purificada F en adultos y niños mayores de 2 años, ha resultado en inmunogenicidad (76). Otros han explorado la posibilidad de la inmunización con vacunas recombinantes víricas que tienen ADN complementario para las regiones codificadas de las glicoproteínas F y G del VSR, insertadas en la región de la timidino-kinasa (98).

3 FDA = Food and Drug Administration.

## Reconocimientos

El autor agradece la asistencia del Dr. Claudio D'Elia, quien tradujo este artículo al inglés y proporcionó una valiosa ayuda en la elaboración del manuscrito original. También a Michelle Kelly, Psy.D. y a la Dra. Silvia Reis, quienes revisaron la traducción.

## X. REFERENCIAS

1. Morris JA, Blount RE Jr., Savage RE. *Recovery of a cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza*. Pro. Soc. Exp. Biol. Med. 1956, 92, 514.
2. Chanock R, Roizman B, Myers R. *Recovery of infant with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization*. Am. J. Hyg 1957, 66, 281.
3. Wohl, MEB. *Bronchiolitis*. In: Kendig's Disorders of the respiratory tract in children. Chernick, V. Ed. 5a. ed., Philadelphia, Saunders, 1990.
4. McConnochie KM. *Bronchiolitis: What's in the name?* Am. J. Dis. Child. 1983, 137, 11.
5. Fischer GB, Mendonca PJC. *Bronquiolite viral aguda*. In: Ferreria, O. Pneumologia, Cadernos de terapeutica. 2a. ed. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 1991.
6. Cherian T, Simoes EAF, Steinhoff MC, Chitra K, John M, Raghupathy P, John J *Bronchiolitis in tropical South India*. AJDC 1990; 144:1026-1030.
7. Korppi M, Koskela M, Jalonen E, Leinonen M. *Serologically indicated pneumococcal respiratory infection in children*. Scand. J. Infect. Dis. 1992; 24:437-443.
8. Singh M, Singhi S. *Bronchiolitis-like presentation of Branhamella catarrhalis bronchopulmonary infection*. Indian Pediatr. 1989; 26:1044-1046.
9. McIntosh K. *Pathogenesis of severe acute respiratory infections in developing world: respiratory syncytial virus and parainfluenza viroses*. Rev. Inf. Dis. 1991; 13 (suppl. 6):492-500.
10. Fischer GB. *Bronquiolite*. Tese de Doutorado em Pediatria. Porto Alegre, Brasil (dados nao publicados).
11. Shaw KN, Bell LM. *RSV bronchiolitis: the disease, distress and decisions*. The report on Pediatric Infectious Diseases N° 2, 1992.
12. Degré M. *Interaction between viral and bacterial infections in the respiratory tract*. Scand. J. Infect. Dis. N° 2, 1992.
13. Welliver RC. *The therapeutic significance of the presence of wheezing in acute lower respiratory infection. Acute lower respiratory infection & child survival in developing countries*. Workshop. Gadomski, A. (Ed.) Washington, 1989.
14. Chattopadhyaya D, Chatterjee R, Anand VK, Kumari S, Patwari AK. *Lower respiratory tract infection in hospitalized children due to respiratory syncytial (RS) virus during a suspected epidemic period of RS virus in Delhi*. J. Trop. Pediatr. 1992; 38:68-73.

15. Dawson KP, Mogridge N. *Acute bronchiolitis: a three-year study*. N.Z. Med. J. 1989; 11:102:528-529.
16. Sant'Anna CC, Cunha AJL, Dalcolmo M. *Infecções respiratórias agudas na criança*. Rio de Janeiro, Cultura Medica, 1989.
17. Nascimento JP, Siqueira MM, Suttmoller E, Krawczuk MM, Farias V, Ferreira V, Rodrigues JJ. *Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years*. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 1991; 33:287-296.
18. Nwankwo MU, Dym AM, Schuit KE, Offor E, Omene JA. *Seasonal variation in respiratory syncytial virus infections in children in Benin City, Nigeria*. Trop. Geogr. Med. 1988; 40:309-313.
19. Wang GD. *An outbreak of epidemic bronchiolitis*. Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih 1990; 11:198-201.
20. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. *Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life*. Am. J. Epidemiol. 1991; 133:1135-1151.
21. Hall B, McBride JT. *Respiratory syncytial virus: from chimps with colds to conundrums and cures*. N. Engl. J. Med. 1991; 325:57-58.
22. Carlsen K, Larsen S, Bjerve O, Leegard J. *Predisposing factors and characterization of infants at risk*. Pediatr. Pulmonol. 1987; 3:153-160.
23. McConnochie KM, Roghmann KJ. *Parental smoking, presence of older siblings and family history of asthma increase risk of bronchiolitis*. AJDC, 1986, 140:806-818.
24. Pullan CR, Toms GL, Martin AJ, Garden PS, Webb JKG, Appleton DK. *Breastfeeding and respiratory syncytial virus infections*. Br. Med. J. 1980, 2281:1034-1036.
25. Morris K, Morgenlander M, Coulehan JL, Gahagen S, Arena VC, Morganlander M. *Wood-burning stoves and lower respiratory tract infections in American Indian children*. Am. J. Dis. Child. 1990; 144:105-108.
26. Benigno V, Varia E, Cusimano RA, Ziino Colanino G, Basile A, La Grutta S. *Recurrent wheezing in subjects with preceding bronchiolitis. Role of environmental and genetic factors*. Pediatr. Med. Chir. 1991; 13:255-258.
27. McConnochie KM, Roghmann KJ. *Wheezing at 8 and 13 years: changing importance of bronchiolitis and passive smoking*. Pediatr. Pulmonol. 1989; 6:138-146.
28. Van Steensel-Moll HA, Van de Voort E, Bos AP, Rotoherth PH, Neijens HJ. *Respiratory syncytial virus infections in children admitted to the intensive care unit*. Pediatrie 1989; 44:583-588.
29. Carballal G, Siminovich M, Murtagh P, Cerqueiro MC, Avila M, Salomon H, Catalano M, Weissebacher M. *Etiological, clinical and pathological analysis of 31 fatal cases of acute respiratory tract infections in Argentinian children less than five years of age*. Rev. Infect. Dis. 1990; 12 (suppl. 8):1074-1080.
30. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexon C, Harris PJ, Manning JA. *Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease*. N. Engl. J. Med. 1982; 307:397-400.
31. Tammela OKT. *First year infections after initial hospitalization in low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia*. Scand. J. Infect. Dis. 1992; 24:515-524.

32. Couvreur J. *Bronchopneumopathies virales*. In: Gerbeaux J., Couvreur J., Tournier G. *Pathologie respiratoire de l'enfant*. 2a ed. Paris, Flammarion, 1979.
33. McIntosh K. *Pathogenesis of severe acute respiratory infections in developing world: respiratory syncytial virus and Parainfluenza viroses*. *Rev. Infect. Dis.* 1991; 13 (suppl. 6):492-500.
34. Smith JJ, Lemen RJ, Tausig LM. *Mechanisms of viral induced lower airway obstruction*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1987; 6:837-842.
35. Gardner PS, McQuillin J, Court SDM. *Speculation on pathogenesis in death from respiratory syncytial virus infection*. *Br. Med. J.* 1970; 1:327-30.
36. Casale TB. *Neuropeptides and the lung*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991, 88:1-14.
37. Welliver RC, Wong DT, Sun M. *The development of respiratory syncytial virus specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection*. *New Engl. J. Med.* 1981; 305:841-846.
38. Bui RHD, Molinaro GA, Kettering JD, Heiner DC, Imagawa DT, Geme JWS. *Virus specific IgE and IgG4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus*. *J. Pediatr.* 1987; 101:889-896.
39. Santangelo G, Giannotti G, Amato C. *Studio quantitativo delle sottopopolazioni T nei soggetti affetti da bronchiolite*. *Boll. Ist. Sieroter Milan* 1988; 2:156-158.
40. Welliver RC, Kaul A, Ogra PL. *Cell mediated immune response to respiratory syncytial virus infection. Relationship to the development of reactive airway disease*. *J. Pediatr.* 1979; 3:370-375.
41. Scott R, Kaul A, Scott M, Chiba Y, Ogra PL. *Development of in vitro correlates of cell-mediated immunity to respiratory syncytial virus infections in humans*. *J. Infect. Dis.* 1978; 6:810-817.
42. Mito K, Chiba Y, Suga K, Nakao T. *Cellular immune response to infection with respiratory syncytial virus and influence of breast-feeding on response*. *J. Med. Virol.* 1984; 14:323-332.
43. Bertotto A, Stagni G, Sonaglia F, Caprino D, Vaccaro R. *Serum migration-inhibitory activity in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis*. *Boll. Inst. Sieroter Milan* 1981; 2: 150-154.
44. Kim HW, Leikim SL, Arrobio J, Brandt CD, Chanock RM, Parrott RH. *Cell-mediated immunity to respiratory syncytial virus induced by inactivated vaccine or by infection*. *Pediatr. Res.* 1976; 10:75-78.
45. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. *An epidemiological study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine*. *Am. J. Epidemiol.* 1969; 89:405-421.
46. Neligan GA, Steiner H, Gardner PS, McQuillin J. *Respiratory syncytial virus infection of the newborn*. *Br. Med. J.* 1970; 3:146-147.
47. Lamprecht CL, Krause HE, Mufson MA. *Role of maternal antibody in pneumonia and bronchiolitis due to respiratory syncytial virus*. *J. Inf. Dis.* 1976; 3:211-17.
48. Bruhn FW, Yeager AS. *Respiratory syncytial virus in early infancy. Circulating antibody and severity of infection*. *Am. J. Dis. Child.* 1977; 131: 145-148.

49. Parrot RH, Kim KW, Arrobio JO, Hodes DS, Murphy BR, Brandt CD, Camargo E, Chanock RM. *I. Epidemiology of respiratory syncytial virus in Washington, DC. II. Infection and disease with respect to age, immunological status, race and sex.* Am. J. Epidemiol. 1973; 98:289-300.
50. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. *Risk of respiratory syncytial virus infection from low income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level.* J. Pediatr. 1981; 5:708-715.
51. Santa Ana PPS, Arrobio JO, Kim HW, Brandt CD, Chanock RM, Parrot RH. *Serum complement in acute bronchiolitis.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1970; 134:499-503.
52. Henderson FW, Collier AM, Clyde Jr. WA, Denny FW. *Respiratory syncytial virus infections, reinfections and immunity: a prospective longitudinal study in young children.* N. Engl. J. Med. 1979; 300:530-534.
53. Kaul TN, Welliver RC, Ogra PL, Wong DT, Udawadia RA, Riddlesberger K. *The secretory antibody response to respiratory syncytial virus infection.* Am. J. Dis. Child. 1981; 135:1013-1016.
54. Kaul TN, Welliver RC, Ogra PL. *Development of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the respiratory tract after natural infection with respiratory syncytial virus.* Infect. Immun. 1982; 37:492-498.
55. McIntosh K, Masters HB, Orr I, Chao RK, Barkin RM. *The immunologic response to infection with respiratory syncytial virus in infants.* J. Infect. Dis. 1978; 1:24-32.
56. Laing I, Friedel F, Yap PLL, Simpson H. *Atopy predisposing to acute bronchiolitis during an epidemic of respiratory syncytial virus.* Br. Med. J. 1982; 284:1070-1072.
57. McConnochie KM, Roghmann KJ. *Bronchiolitis as a possible cause of wheezing in childhood: new evidence.* Pediatrics 1984; 74:1-10.
58. Carlsen KH, Larsen S, Orstavik I. *Acute bronchiolitis in infancy: the relationship to later recurrent obstructive airways disease.* Eur. J. Resp. Dis. 1987; 70:86-92.
59. Hall CB, Hall WJ, Speers DM. *Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia.* Am. J. Dis. Child. 1979; 133:798-802.
60. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. *Outpatient assessment of infants with bronchiolitis.* AJDC, 1991, 145:151-154.
61. Menahem S. *Respiratory syncytial virus and supraventricular tachycardia in an infant.* Int. J. Cardiol. 1991; 32:249-251.
62. Gozal D, Colin AA, Jaffe M, Hochberg Z. *Water, electrolyte and endocrine homeostasis in infants with bronchiolitis.* Pedr. Res. 1990; 27:204-209.
63. Perrin C, Charbonneau P, Petiot JE, Freymuth F, Buthiau E, Lehouezec. *Indice predictif de gravité des bronchiolites à virus respiratoire syncytial du nourrisson.* Ann. Pediatr. (Paris) 1986; 33:401-406.
64. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. *The chest radiograph in acute bronchiolitis.* J. Paediatr. Child. Health 1990; 26:209-211.
65. Friis B, Eiken M, Hornsleth A, Jensen A. *Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. Correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings.* Acta Paediatr. Scand. 1990; 79:219-225.

66. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Ribavirin therapy of respiratory syncytial virus*. Pediatrics. 1987; 79:475-478.
67. Organización Panamericana de la Salud. *Infecciones respiratorias agudas en los niños*. Publ. Cient. No. 493. Washington, D.C. 1985.
68. Ho L, Collins G, Landau LI, Le Souef PN. *Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis*. Arch. Dis. Child. 1991; 66:1061-1064.
69. Oggero R, Ricca V, Parisi E, Guardamagna O, Celestino D, Cambursano P, Negro F. *Il punteggio clinico per la diagnosi di bronchiolite nell'età del lattante*. Min. Ped. 1983; 35:89-92.
70. Jacobs JW, Peacock DB. *Differentiation of actively and passively acquired complement-fixing antibodies in infants with respiratory syncytial virus infection*. J. Med. Microbiol. 1970; 3:313-324.
71. Sibbald B, Hord MEC, Gregg I. *A family study of the genetic basis of asthma and wheezy bronchitis*. Arch. Dis. Child. 1980; 55:354-357.
72. Simpson H, Mok JYK. *Outcome of respiratory disease in childhood*. In: Milner A.D., Martin R.J. Neonatal and pediatric respiratory medicine. London. Butterworths, 1985.
73. Brasil, Ministerio de Salud. *Manual de normas para asistencia e controle das infecções respiratorias agudas na infancia*. 3a. ed., Brasilia, DE (No prelo).
74. Carlsen KH, Leegaard J, Larsen S, Orstavik I. *Nebulized beclomethasone dipropionate in recurrent obstructive episodes after acute bronchiolitis*. Arch. Dis. Child. 1988; 63:1428-1433.75. Milner AD, Murray M. *Acute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis*. Thorax 1989; 44:1-5.
76. Chanock RM, Parrot RH, Connors M, Collins PL, Murphy BR. *Serious respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus: prospects for improved therapy and effective immunization*. Pediatrics 1992; 90:137-143.
77. Schuh S, Cann G, Reisman JJ, Kerem E, Benfur L, Petric M, Levison H. *Nebulized albuterol in acute bronchiolitis*. J. Pediatr. 1990; 117:633-637.
78. Stokes GM, Milner AD, Hodges IGC, Henry RL, Elphick MC. *Nebulized therapy in acute severe bronchiolitis*. Arch. Dis. Child. 1983; 58:279-283.
79. Henry RL, Milner AD, Stokes GM. *Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis*. Arch. Dis. Child. 1983; 925:926
80. Wang EE, Milner R, Allen U, Maj H. *Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomized trial*. Arch. Dis. Child. 1992; 67:289-293.
81. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. *Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis*. J. Pediatr. 1991; 119:807-811.
82. Soto ME, Sly PD, Urne E, Taussig LM, Landau LI. *Bronchodilator response during acute viral bronchiolitis in infancy*. Pediatr. Pulmonol. 1985; 2:85-90.
83. Sly PD, Lanteri CJ, Raven JM. *Do wheezy infants recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol?* Pediatr. Pulmonol. 1991; 10:36-39.

84. Kristjansson S, Carlsen L, Wennergen G, Stannegard IC, Carlsen KH. *Nebulized racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers.* Arch. Dis. Child. 1993; 69:650-654.
85. Sánchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. *Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis.* J. Pediatr. 1993; 122:145-151.
86. Groothuis JR, Woodin KA, Katz R, Robertson AD, McBride JT, Hal CB, McWilliams BC, Lauer BA. *Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children.* J. Pediatr. 1990; 117:792-798.
87. Turner RB. *Ribavirin for respiratory syncytial virus infections.* Res. Pediatr. Infect. Dis. 1994; 4:36.
88. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang ATS, Ariagno RL, Prober CG. *A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection.* New Engl. J. Med. 1991; 325:24-29.
89. Taber LH, Knight V, Gilbert BE, McClung HW, Wilson SZ, Norton J, Turson JM, Gordon WH, Atmar RL, Schlaudt WR. *Ribavirin Aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants.* Pediatrics 1983; 72:613-618.
90. Mok JYK, Simpson H. *Symptoms atopy and bronchial reactivity after lower respiratory infection in infancy.* Arch. Dis. Child. 1984; 59:299-305.
91. Pullan CR, Hey EN. *Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy.* Br. Med. J. 1982; 284:1665-1669.
92. Caswell SJ, Thompson AH, Ashmore SP, Beardsmore CS, Simpson H. *Latent sensitization to respiratory syncytial virus during acute bronchiolitis and lung function after recovery.* Arch. Dis. Child. 1990; 65:946-952.
93. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. *Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants.* New Eng. J. Med. 1988; 319:1112-1117.
94. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. *Obliterative bronchiolitis in children.* Chest 1988; 93:460-466.
95. Labbe A, Dechelotte P, Creveaux I, Poitrineau P, Gaulme J. *Bronchiolite folliculaire: une observation pédiatrique.* Rev. Mal. Resp. 1992; 9:324-326.
96. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RE, Butler JC, Neil MN. *Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia.* Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1994; 15:588-627.
97. Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ et al. *Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high risk infants and young children.* New Engl. J. Med. 1993; 329:1524-1530.
98. Steinhoff MC. *Viral vaccines for the prevention of childhood pneumonia in developing nations: priorities and prospects.* Rev. Infect. Dis. 1991, 13(supp):562-570.