

**Bronquiolitis**

*Guía No. 2*

*Guía de Tratamiento Basada en la evidencia 2003*

*Autor: Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica*

*Primera Edición*

*Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio,  
sin la autorización escrita del autor.*

*Impreso en Medellín, Colombia*

*Junio de 2003*

*5.000 ejemplares*

*Artes & Rayados Litografía*

**Junta Directiva del período 2001-2003**

Presidente: José Miguel Escamilla Arrieta  
Vicepresidenta: Catalina Vásquez Sagra  
Secretario: Jaime Morales de León  
Tesorero: Fabio Anaya Lorduy  
Vocales: William Parra Cardeño  
Diego Saa Navia  
Iván Stand Niño

**Junta Directiva del período 2003-2005**

Presidente: William Parra Cardeño  
Vicepresidente: Ricardo Posada Saldarriaga  
Secretaria: Bertha Inés Agudelo Vega  
Tesorera: Silvia Isaza Restrepo  
Vocales: María Esther Ariza Carvajal  
Gustavo Ordóñez Arana  
Iván Stand Niño

## Comité Nacional para la Guía de manejo de la Bronquiolitis

### Coordinadora:

Elida Dueñas Meza

Neumóloga Pediatra

Fundación Santa Fe de Bogotá.

### Miembros:

Santiago Ucróss Rodríguez

Neumólogo Pediatra

Fundación Santa Fe de Bogotá

Danitza Madero Oróstegui

Neumóloga Pediatra

Universidad del Bosque - Bogotá

Iván Stand Niño

Neumólogo Pediatra

Universidad del Norte - Barranquilla

Arturo Granadillo Fuentes

Neumólogo Pediatra

Universidades del Norte y Libre- Barranquilla

## Niveles de evidencia

- I. Al menos un experimento aleatorizado o un metaanálisis de alta calidad
- II.
  1. Estudios experimentales no aleatorios, pero adecuados en otros aspectos
  2. Estudios observacionales (cohortes concurrentes y casos y controles ojalá múltiples y de diversos centros).
  3. Estudios con controles históricos (antes y después), múltiples series de tiempo, series de casos
- III. Opinión de autoridades respetadas, basada en experiencia clínica, no cuantificada, en informes de grupos de expertos o en ambos

## Grados de recomendación

- A. Hay buena evidencia (nivel I) que apoya incluir la intervención o la prueba en el cuidado de los pacientes
- B. Hay evidencia regular ( nivel II-1 a II-2), que apoya incluir la intervención o la prueba en el cuidado de los pacientes
- C. Hay evidencia pobre (niveles II-3 y III) para emitir una recomendación.
- D. Hay evidencia regular (niveles II-1 y II-2) que apoya no incluir la intervención o la prueba en el cuidado de los pacientes
- E. Hay evidencia buena (nivel I) que apoya no incluir la intervención o la prueba en el cuidado de los pacientes

En el texto aparece en paréntesis con números romanos y arábigos, el nivel de evidencia y en letras la recomendación.

# **BRONQUIOLITIS**

## **Guía de tratamiento con medicina basada en la evidencia**

### **Definición**

Bronquiolitis significa inflamación de los bronquiolos o vías aéreas terminales; es una inflamación aguda, habitualmente auto-limitada que ocurre con mayor frecuencia en niños menores de dos años, causada por un agente viral. En este contexto el término de bronquiolitis hace referencia al primer episodio broncoobstructivo, en niños menores de dos años, de una enfermedad caracterizada por signos de infección de vías aéreas superiores seguidos por la aparición de sibilancias o ruidos bronquiales.<sup>1, 2,3</sup>

### **Población**

La presente guía de manejo aplica a la población menor de dos años de edad previamente sana quien adquiere una infección respiratoria con las características de la anterior definición.<sup>2,4,5</sup>

Así, para los efectos de esta guía, quedan excluidos:

- Niños cuya condición crítica requiera atención en la unidad de cuidado intensivo.
- Niños con patología previa aceptada como de alto riesgo:
  - Cardiopatías congénitas
  - Patología pulmonar concurrente: displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística
  - Inmunodeficiencias: Inmuno-deficiencia primaria
  - Prematurez
  - Enfermedades metabólicas o genéticas complejas

En las referencias citadas se encuentra sin embargo información sobre bronquiolitis en pacientes de alto riesgo.

### **Agente Etiológico**

El virus Sincytial Respiratorio (VSR) es un paramixovirus RNA de tamaño mediano que pertenece a la sub-familia de los Pneumovirus. El VSR humano difiere de los otros Paramyxovirus por tener 2 a 4 genes adicionales, lo cual tiene importancia para el control de la infección pues ofrece un blanco adicional para las drogas antivirales y para el desarrollo de vacunas. Los pneumovirus son también diferentes entre los virus RNA por poseer 5 proteínas asociadas a la membrana,

denominadas: F (fusión), G (unión o enlace), SH (hidrofóbica pequeña) las cuales son glicosiladas; la M1 y M2 son no glicosiladas. Las proteínas F y G poseen epitopes que inducen una respuesta de anticuerpos neutralizante protectora, la SH, M1, M2 no parecen jugar un papel importante en la respuesta protectora.

Entre las características más significantes del VSR esta su habilidad para suprimir la producción de interferón y su resistencia a la actividad anti-viral del interferón alfa y beta. Esto último, en combinación con la inmadurez relativa de la respuesta inmune del lactante, podría ser responsable de la vulnerabilidad de los niños a la infección con VSR en sus primeros meses de vida.

El VSR puede ser dividido en dos grupos antigénicos mayores, conocidos como A y B. La glicoproteína de unión G es responsable de la mayor diferencia antigénica y de aminoácidos entre los dos grupos. Se ha pensado que la variación antigénica entre los subgrupos principales y en cada uno de los subgrupos podría ser un factor que capacita al VSR para causar reinfección. Los subtipos tienen una reactividad cruzada antigénica para la proteína F. El VSR A y B puede co-circular durante una epidemia; sin embargo, la proporción de los dos grupos variara no solo cada año sino también por localización.<sup>6,7</sup>

## **Epidemiología**

### **Incidencia y Prevalencia**

El (VSR) ha sido identificado como el principal agente etiológico de la bronquiolitis en 50-90% de los casos y como el agente causal de las neumonías en niños pequeños en 5-40%.

Su crecimiento parece estar limitado al tracto respiratorio y los seres humanos constituyen la única fuente de infección. Al nacimiento todos los niños tienen anticuerpos específicos contra VSR adquiridos pasivamente de su madre; el título de anticuerpos es semejante a los niveles maternos, pero declinan gradualmente en los primeros 6 meses de vida. Es más, a partir de los 7 meses cualquier título de anticuerpos detectables para VSR serán el resultado de infección natural. Para el final del primer año de vida, 25-50% de los lactantes han sido infectados por VSR; para los 5 años el 95% y en la edad adulta el 100%. La reinfección ocurre frecuentemente, aunque la severidad clínica es disminuida debido a que los lactantes tienen alguna inmunidad adquirida de las exposiciones previas.

Puede suceder en cualquier momento de la vida y se manifiesta en niños mayores y adultos como bronquitis, o enfermedad del tracto respiratorio superior.

La infección primaria induce una inmunidad parcial y la infección secundaria una inmunidad de mayor duración. Es importante anotar que aunque la mayoría de lactantes se infectan no todos exhiben enfermedad del tracto respiratorio inferior. La enfermedad del tracto respiratorio inferior se presenta principalmente en niños

por debajo de los dos años, es infrecuente en las primeras 4 semanas de vida. Más del 50 % de los hospitalizados están entre el primer y tercer mes de vida.<sup>6, 8-17</sup>

## **Transmisión**

La transmisión del VSR se hace por partículas de saliva contaminada y por auto-inoculación de material infectado proveniente de superficies. El contagio intrafamiliar y en guarderías o jardines infantiles es frecuente, son también comunes las infecciones hospitalarias entre el personal de salud y los lactantes; dichas infecciones tienen un impacto significativo sobre morbi-mortalidad, así como sobre el tiempo de hospitalización. La tasa de contagio en población adulta es del 17%, dentro del hogar se ha encontrado del 45% y en lactantes sanos en sala-cuna dicha tasa ha sido encontrada en 98%. Hay una mayor incidencia de infección clínica en población urbana que en población rural. La distribución por sexo muestra un predominio del sexo masculino y algunos estudios muestran que los casos graves ocurren más frecuentemente en varones.<sup>6, 8-17</sup>

## **Factores de riesgo**

Los siguientes han sido señalados como factores que aumentan la probabilidad de adquirir bronquiolitis: <sup>6,8-17</sup>

- Asistencia a guardería, hacinamiento
- Presencia de hermanos mayores que compartan habitación
- Falta de alimentación materna
- Hábito de fumar de los padres
- Bajo peso al nacer

Los factores de riesgo para enfermedad respiratoria severa son: <sup>6,8-17</sup>

- Prematurez
- Displasia broncopulmonar
- Enfermedad cardiaca congénita(especialmente los cortocircuitos de izquierda a derecha con hipertensión pulmonar)
- Enfermedades respiratorias crónicas como la fibrosis quística
- Inmunodeficiencias(quimioterapia, trasplante de medula ósea, trasplante de órganos sólidos, defecto de inmunidad celular)

- Enfermedades neurológicas y metabólicas

## **Estacionalidad**

La epidemiología del VSR es altamente predecible, en las zonas templadas la enfermedad aparece en epidemias anuales durante las estaciones más frías y durante las épocas lluviosas y con temperaturas bajas en los países tropicales.

Estos brotes anuales tienen impacto significativo en el número de lactantes y niños hospitalizados con infecciones del tracto respiratorio inferior. Las epidemias por VSR no solo determinan la mayoría de casos de bronquiolitis sino también otras infecciones del tracto respiratorio inferior. Los estudios multicéntricos de la WHO en lactantes identifican VSR en más del 30% de todos los lactantes admitidos al hospital con infección respiratoria severa. El disparador de las epidemias por VSR no es claro pero parece estar relacionado con la temperatura.

Las epidemias por VSR han sido identificadas en cada sitio donde estudios apropiados han sido realizados. Un estudio de Ucrós y cols sobre Calendario y Variación Estacional de las Afecciones Respiratorias en Santa Fe de Bogotá demostró que el pico de bronquiolitis por VSR se presenta en las épocas de mayor precipitación pluvial, abril, mayo y junio.<sup>1,2,3,13,18</sup>

## **Patogénesis**

Después de la inoculación, el virus se disemina en la mucosa del tracto respiratorio inferior por la fusión de células infectadas con las no infectadas; esto resulta en un conglomerado gigante de células con muchos núcleos, conocido como sincitio, no hay diseminación sistémica de la infección la que está confinada a la mucosa respiratoria. En la bronquiolitis por VSR hay un infiltrado peribronquiolar de linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos, con necrosis del epitelio y edema de la submucosa de la vía aérea pequeña.

El cuadro patológico ocurre primero en las vías aéreas pequeñas (75-300 micras). El epitelio necrótico junto con la secreción de moco aumentada produce tapones, los cuales junto con el edema pueden causar hiperinsuflación y colapso del tejido pulmonar distal. La alteración entre la ventilación y la perfusión causan hipoxemia. La mejoría histológica comienza a producirse a los pocos días, pero la recuperación total puede tomar varias semanas. En la neumonía por VSR hay infiltrado intersticial de células mononucleares, con hipertrofia de la pared muscular bronquiolar.

La inmunidad contra el VSR es incompleta y de corta duración. En la infección primaria contra el VSR el 50% de los lactantes producen anticuerpos IgG, IgM, IgA a los tres días de iniciarse el proceso infeccioso; la IgM está presente en el suero

después de unos pocos días permaneciendo detectable por dos a tres semanas y la IgG está presente a partir de la segunda semana y desaparece a los dos a tres meses, la respuesta de la IgA es más variable. La reinfección produce un aumento de la respuesta de los tres anticuerpos y parece tener un efecto protector contra la enfermedad del tracto respiratorio inferior; los niños mayores y adultos quienes han tenido múltiples reinfecciones están protegidos contra bronquiolitis y neumonía. Se ha pensado que la IgA secretora local es el mediador de resistencia humoral principal en el tracto respiratorio superior, mientras el anticuerpo neutralizante IgG protege el tracto respiratorio inferior. El posible papel de la IgE en las infecciones por VSR y la recurrencia de episodios sibilantes es un punto controvertido. Algunos estudios han sugerido que la respuesta de IgE contra VSR en episodios agudos predice aquellos lactantes que están en riesgo para sibilancias recurrentes.

La alteración de la respuesta inmune medida por células ha sido investigada como una causa de infección severa. Se sabe que la infección por VSR es más prolongada y severa en niños y adultos con sistema inmune celular comprometido. El VSR produce una respuesta de linfocitos T específica que disminuye la severidad de la enfermedad. Los linfocitos T CD4 y CD8 ayudan a detener la replicación viral, sin embargo los linfocitos T citotóxicos están también implicados en las exacerbaciones de la enfermedad por VSR. Existe solamente una línea fina entre el efecto protector y el efecto deletéreo de los linfocitos T en la enfermedad (6).

## Cuadro Clínico

El diagnóstico de Bronquiolitis es por lo general clínico. Un lactante con una historia de síntomas de infección respiratoria aguda y primer episodio sibilante puede diagnosticarse como bronquiolitis, especialmente si se presenta durante el pico epidémico de la enfermedad. La mayoría de niños con infección por VSR comienzan con rinorrea, congestión nasal, tos leve y fiebre. Cuarenta por ciento progresan y comprometen el tracto respiratorio inferior a los 2-3 días, resultando en la bronquiolitis clásica con taquipnea, hiperinflación del tórax, tirajes intercostales y sibilancias a la auscultación.

La habilidad para alimentarse está a menudo comprometida debido a la dificultad para respirar.

La apnea central es vista en un porcentaje bajo de lactantes y ocurre más frecuentemente en pretérminos y menores de 6 meses.<sup>19</sup>

Elementos útiles para el diagnóstico:

- Síntomas de infección respiratoria aguda

- Primer episodio sibilante
- Epidemia de infección por VSR.

### **Criterios de hospitalización**

- Paciente de cualquier edad con taquipnea: frecuencia respiratoria mayor de 50 respiraciones por minuto en un niño menor de un año y mayor de 40 respiraciones por minuto en un niño mayor de un año y/o cualquier grado de dificultad respiratoria evidenciado por la utilización de músculos accesorios .
- Edad menor de 6 meses con rechazo parcial o total a la vía oral.
- Saturación de oxígeno menor de 90% en Bogotá y menor de 92% a nivel del mar
- Historia de apnea o cianosis
- Niño de cualquier edad con algún grado de deshidratación
- Paciente menor de 2 meses
- Enfermedad menos severa pero en lactantes con condiciones que impliquen alto riesgo.
- Pacientes con alteración del estado de conciencia.<sup>20-25</sup>  
(III, C)

## **Estudios paraclínicos**

### **Pruebas rápidas para la detección del VSR**

Los métodos diagnósticos rápidos realizados en las secreciones respiratorias pueden ser importantes en la diferenciación de un episodio infeccioso de uno alérgico

Un resultado positivo de VSR en secreción nasofaríngea hecho por inmunofluorescencia o por ELISA es valioso para sustentar el diagnóstico y para aislar a los niños con el virus, sin embargo hay que recordar que todos estos métodos requieren muestras de buena calidad y que un resultado negativo no excluye por completo la infección por VSR. La detección del VSR puede ser también útil para evitar la administración de antibióticos.

Los cultivos celulares continúan siendo el patrón de oro para diagnóstico de infección por VSR; sin embargo, es costoso y los resultados no se obtienen sino hasta después de varios días.<sup>21, 26,27</sup>

## **Oximetría y Gases arteriales**

La saturación de oxígeno medida a través de la oximetría de pulso debe ser realizada en todos los niños con bronquiolitis y con frecuencia se utiliza como un parámetro importante para decidir la hospitalización.

Oximetrías iguales o superiores al 90% pueden considerarse normales de acuerdo a datos previamente publicados para Bogotá. En dos estudios se ha planteado que la oxigenación del lactante evaluada por la oximetría de pulso es el mejor predictor de severidad de la enfermedad. Con el amplio uso de la oximetría los gases arteriales se reservan para aquellos niños en quienes se está considerando asistencia ventilatoria.<sup>26, 28-32</sup>

## **Cuadro hemático, VSG y PCR**

Dentro de la literatura se encuentran diversos reportes en cuanto al valor del recuento de glóbulos blancos en el diagnóstico de la etiología de la infección respiratoria baja, en algunos trabajos no se ha encontrado que este parámetro sea útil como factor discriminante entre neumonías de origen bacteriano o no bacteriano. En otras publicaciones se admite sin embargo que un recuento por encima de 15.000 leucocitos apoya la posibilidad de etiología bacteriana.<sup>33-38</sup>

Al igual que con el recuento total de leucocitos hay reportes contradictorios en cuanto a la utilidad de la desviación a la izquierda, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) para apoyar el diagnóstico de infección bacteriana. Algunos estudios no encuentran diferencia en estos parámetros entre las neumonías viral y bacteriana mientras que otros sí reportan utilidad.<sup>35, 37,38</sup> En general el cuadro hemático, VSG y PCR no son útiles en el diagnóstico de bronquiolitis.

## **Rx de Tórax**

Aunque la radiografía de tórax se solicita en forma rutinaria en los niños con bronquiolitis no existe clara evidencia de su utilidad en la mayoría de los pacientes con bronquiolitis. El atrapamiento de aire es el hallazgo más frecuente pudiéndose encontrar también infiltrados peri bronquiales y atelectasias.<sup>20, 21, 26,32</sup>

# **Tratamiento**

## **Medidas generales**

### ***Soporte de líquidos***

El balance de líquidos apropiado es fundamental en lactantes con bronquiolitis, debido a que a menudo están ligeramente deshidratados a causa de la disminución en la ingesta y pérdidas aumentadas por la fiebre y taquipnea. La administración excesiva debe ser evitada ya que puede producir edema intersticial y obstrucción marcada por desacoplamiento de las fuerzas de retroceso elástico del parénquima pulmonar sobre las vías aéreas.

La tasa de infusión de líquidos y electrolitos se debe basar en el nivel de hidratación, con el fin de alcanzar isovolemia.

La administración intravenosa esta indicada si la ingesta oral es inadecuada, la frecuencia respiratoria es mayor de 70 por minuto, si el lactante esta en alto riesgo de presentarepisodios de apneas o si hay indicación de discontinuar la alimentación por vía oral.<sup>1,2,3,19,39</sup> **(III, C)**

### ***Soporte nutricional***

En aquellos lactantes con bronquiolitis leve a moderada la ingesta por vía oral debe continuarse, administrándoseles una dieta adecuada para su edad.

Se debe discontinuar la alimentación en niños hospitalizados con  $FR > 80$ , dificultad respiratoria de moderada a severa con riesgo de presentar apnea y evidencia clínica de trastorno de deglución. En estos pacientes se debe administrar alimentación enteral por sonda orogástrica y en casos excepcionales alimentación parenteral hasta lograr la estabilización del cuadro.<sup>2, 19</sup> **(III, C)**

### ***Oxigenoterapia***

La hipoxemia presente en la mayoría de lactantes con bronquiolitis es causada por alteración V/Q y es generalmente corregida con oxígeno suplementario. Debido a que la insuficiencia respiratoria en la bronquiolitis es aguda, la administración de oxígeno no causa hipoventilación.

El oxígeno suplementario esta indicado siempre que la saturación se encuentre inferior a 90% al aire ambiente a nivel de Bogotá y menor de 92% a nivel del mar. Además se recomienda usarlo en el paciente con apnea

En general, en el momento inicial se debe utilizar de acuerdo con la oximetría de pulso, un sistema de bajo flujo (cánula nasal). Si el paciente requiere flujo mayor de 1 litro por minuto para mantener saturación de oxígeno de 90% o más, se debe usar un sistema de alto flujo (cámara cefálica con sistema venturi) cuya fracción inspirada de oxígeno se calculará de acuerdo a los valores de saturación y cuyo flujo debe estar entre 5-10 Lts/min.<sup>19, 40-44</sup>

El monitoreo continuo con oximetría esta idealmente indicado siempre que se este administrando oxígeno. La suspensión del oxígeno se hace por consiguiente

cuando se logren los niveles de saturación al aire ambiente previamente anotados.  
<sup>19,40</sup> **(III, C)**

### ***Terapia respiratoria***

Diferentes técnicas de fisioterapia del tórax que incluyen drenaje postural, aceleración de flujo, percusión del tórax, estimulación de tos y succión de secreciones, han sido utilizadas en el paciente con bronquiolitis aguda sin que por estudios clínicos controlados, se haya comprobado variación en el puntaje clínico de la enfermedad y en la duración de la hospitalización, e incluso se ha evidenciado empeoramiento en la oxigenación y en las pruebas de función pulmonar después de las maniobras de terapia respiratoria.

Por lo tanto se concluye que la terapia respiratoria no es recomendada en fase aguda de bronquiolitis excepto la limpieza de fosas nasales. Las nebulizaciones con solución salina tampoco son recomendadas.<sup>45, 46</sup> **(II-2, D)**

## **Tratamiento farmacológico**

### ***Corticosteroides***

Aun cuando la inflamación juega un papel importante en la patogénesis de la bronquiolitis, los corticosteroides han mostrado resultados contradictorios en cuanto a su efecto benéfico en mejorar el estado clínico de la enfermedad.

Los estudios iniciales como los de Dabbous (44pts) y Leer (297 pts) fallaron para mostrar que los corticosteroides sistémicos tenían algún papel en la historia natural de la bronquiolitis aguda,<sup>47,48</sup> sin embargo estos estudios no usaron criterios objetivos medibles. Como resultado de estas y otras publicaciones el Comité de drogas de la Academia Americana de Pediatría concluyó en 1970 que no había bases científicas para la administración rutinaria de corticosteroides en bronquiolitis.

Otros estudios más recientes con número adecuado de muestra y parámetros clínicos y funcionales objetivos y reproducibles fueron también incapaces de mostrar algún efecto de los esteroides sobre la tasa de resolución de síntomas, mejoría en la función pulmonar, duración de oxigenoterapia e incidencia de síntomas respiratorios en los 10-14 días posteriores a un episodio de bronquiolitis.<sup>49-54</sup> En contraste total con los estudios previos Van Woensel y cols reportan los resultados de un estudio bien diseñado sobre los efectos de la prednisolona oral en los síntomas respiratorios en lactantes con bronquiolitis por VSR observándose una respuesta positiva tanto en pacientes ventilados como en los no ventilados, una posible explicación a estos resultados es que haya un error debido a el tamaño pequeño de la muestra.<sup>55</sup>

Por otra parte en un meta-análisis publicado en *Pediatrics* en Abril del 2000 se encuentra un efecto favorable de los corticosteroides sobre la duración de la hospitalización y la duración de los síntomas. En este meta-análisis se recogen los estudios realizados sobre el efectos de los corticoides en la bronquiolitis, encontrando 6 estudios aleatorizados y controlados con placebo que agrupan 181 pacientes tratados con esteroides y 166 controles. Al evaluar la duración de los síntomas y la duración de la hospitalización se encontró un efecto favorable, aunque moderado del medicamento.<sup>56</sup>

Recientemente Schub y cols realizan una prueba doble ciego, aleatorizada, controlada con placebo en la cual demuestran un efecto benéfico de la dexametasona vía oral a dosis altas(1mg/K/día) en pacientes con bronquiolitis moderada a severa que consultan al servicio de urgencias, con mejoría clínica significativa después de 4 horas de administrado el tratamiento y disminución en la tasa de hospitalización; sin embargo, este estudio podría tener sesgos en la evaluación clínica de los pacientes, por el momento se necesitan más pruebas clínicas que confirmen estos hallazgos y no recomendamos el uso de esta terapia para niños con bronquiolitis manejados en forma ambulatoria.<sup>57,58</sup>

Platt y Lozano han propuesto recientemente en Cochrane un protocolo para analizar el efecto de los corticosteroides en lactantes hospitalizados con bronquiolitis aguda comparado con lactantes que no reciben esta terapia para establecer su beneficio.<sup>59</sup>

Otro punto importante de mencionar es el uso de corticosteroides nebulizados en el manejo de la bronquiolitis, las investigaciones actuales no muestran beneficios clínicos a corto y largo plazo de los corticosteroides nebulizados en la fase aguda de la bronquiolitis.<sup>60</sup>

Aunque se necesitan más estudios, en la actualidad la administración de los esteroides sistémicos debe considerarse en el tratamiento de los niños hospitalizados con bronquiolitis. **(I, A)**

### ***Broncodilatadores***

El uso de broncodilatadores en el tratamiento de lactantes y niños con bronquiolitis ha sido controvertido. Sin embargo, son comúnmente usados en su manejo. Un estudio canadiense encontró que el 78% de aquellos pacientes hospitalizados con bronquiolitis recibieron broncodilatadores. Una encuesta en alergólogos y neumólogos pediatras en los EEUU encontró que 86% recomendaban una prueba con broncodilatador para esta condición. En forma semejante los infectólogos pediatras en Europa en su gran mayoría usan broncodilatadores para el manejo de la bronquiolitis. Sin embargo la eficacia broncodilatadora no es universalmente aceptada y en el Reino Unido los broncodilatadores nunca son usados en el manejo de esta entidad.

A lo largo del tiempo se han realizado muchos estudios para evaluar la eficacia de los broncodilatadores B2 agonista en bronquiolitis leve a moderada.<sup>61-69</sup>

Existen en la literatura dos publicaciones que merecen mención y son el estudio de Kellner y colaboradores publicado en 1996, que es un meta-análisis de 15 estudios aleatorizados controlados con placebo, que concluye que los broncodilatadores beta-2-agonista producen mejoría moderada a corto plazo en el puntaje clínico en bronquiolitis leve a moderada, pero no mejoría significativa en otros parámetros importantes.<sup>70</sup> En otro meta-análisis más reciente realizado por Flores y Horwitz, publicado en 1997, se concluyó que no existe disponibilidad de evidencia conclusiva que soporte el uso rutinario e indiscriminado de los beta-2 agonista en bronquiolitis leve a moderada;<sup>71</sup> ambos meta-análisis sugieren poco beneficio medible tanto en pacientes ambulatorios como en los hospitalizados.<sup>70,71</sup>

Un tercer meta-análisis realizado por el mismo Kellner publicado en The Cochrane Library en 2001 donde se incluyeron 8 pruebas aleatorizadas controladas con placebo en 394 niños con bronquiolitis no se demostró mejoría en el puntaje clínico en 46% de los pacientes con broncodilatador comparado con 75% de los que usaron placebo que no mejoraron; sin embargo, la inclusión de estudios con pacientes con sibilancias recurrentes puede sesgar los resultados en favor de los broncodilatadores. El grupo que recibió broncodilatador no mostró mejoría en oxigenación, tasa de hospitalización o duración de la hospitalización. Concluyendo que los broncodilatadores producen una mejoría moderada a corto plazo en el cuadro clínico.<sup>72</sup>

Modl y cols en su estudio para determinar la respuesta broncodilatadora en lactantes con bronquiolitis con pruebas de función pulmonar sugiere que esta medicación debe ser usada en forma individualizada y los hallazgos de las nuevas técnicas de medición de función pulmonar en lactantes racionalizan la aplicación de broncodilatadores en un subgrupo de lactantes con bronquiolitis aguda.<sup>73</sup>

Basados en el meta-análisis de Kellner y en el estudio anterior, dado el alto costo y el beneficio incierto de estos medicamentos, los broncodilatadores no pueden ser recomendados para manejo rutinario como terapia de primera línea en bronquiolitis. Por lo tanto lo más razonable sería administrarlos por un periodo de 60 minutos y continuarlos según la respuesta clínica en forma individual. **(II-1, B)**

### ***Adrenalina Racémica***

La epinefrina es un agonista simpático - mimético con efecto tanto alfa como beta agonista. Su uso en bronquiolitis se fundamenta en la posibilidad de acción sobre el edema de la submucosa por medio de vasoconstricción, no evidenciándose efecto paradójico en la oxigenación y mejoría en la relación V/Q. Las investigaciones de Numa realizada en niños requiriendo ventilación mecánica para el manejo de bronquiolitis por VSR demostraron un efecto de la adrenalina

racémica sobre la mecánica respiratoria, mejorando la resistencia del sistema respiratorio, un grupo de pacientes respondió con mejoría en la mecánica, la oxigenación y los índices de ventilación pero un número significativo mostró deterioro en los índices de oxigenación y ventilación después del tratamiento, a pesar de la mejoría en su mecánica; estos autores fueron incapaces de recomendar la epinefrina nebulizada como una terapia rutinaria en bronquiolitis severa por VSR.

En general, los estudios encontrados en la literatura demuestran mejoría en la oxigenación y en el puntaje clínico al compararla con B2 agonista a corto plazo, pero estos beneficios no han sido evaluados por periodos prolongados de más de tres horas, el uso de epinefrina en pacientes hospitalizados está actualmente en investigación, por lo tanto, con la evidencia actual no se recomienda su uso indiscriminado.<sup>74-78</sup> **(II-2, D)**

### ***Anticolinérgicos***

El uso del bromuro de ipratropium solo o combinado con B2 agonista no es recomendado.<sup>79-82</sup>  
**(II-2, D)**

### ***Xantinas***

Los estudios evaluando el uso de teofilina en bronquiolitis muestran resultados variables. Únicamente un estudio ha demostrado utilidad clínica de la droga en pacientes en ventilación mecánica.

En general los pocos estudios existentes sugieren que la teofilina no tiene efecto benéfico en la resolución de la bronquiolitis aguda o sibilancias en la mayoría de lactantes y niños pequeños.<sup>2, 83</sup> Por lo tanto no es recomendada rutinariamente.  
**(II-3, C)**

### ***Antibióticos***

Hasta el 65% de los niños hospitalizados infectados con VSR presentan fiebre, sin embargo la infección bacteriana concomitante es infrecuente. La tasa de infección severa en niños con infección por VSR está alrededor del 1.5%.<sup>39,41,84,85</sup> Igualmente el estudio de Purcell y cols en 2396 niños hospitalizados con infecciones del tracto respiratorio inferior por VSR durante 7 estaciones de infección por este virus, demostró que las infecciones bacterianas severas concurrentes son raras en lactantes y niños hospitalizados con infección del tracto respiratorio inferior por VSR y el uso empírico de antibióticos intravenosos de amplio espectro es innecesario en niños con signos y síntomas típicos de bronquiolitis por VSR.<sup>86</sup>

Con base en estos datos no hay indicación para el uso rutinario de antibióticos en niños con bronquiolitis, excepto cuando se evidencie por criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio la presencia de infección bacteriana. **(I, E)**

## **Ribavirina**

No es una terapia disponible en nuestro medio. Estudios recientes ponen en duda su efectividad, un meta-análisis realizado por Randolph publicado en The Cochrane Library 2001 en el cual se incluyeron 10 pruebas aleatorizadas controladas con placebo para evaluar el efecto de la ribavirina en la infección por VSR concluye que los estudios actuales de carecen de poder suficiente para dar estimaciones confiables de sus efectos. Los resultados acumulativos de tres pruebas pequeñas muestran que esta droga reduce el tiempo de ventilación mecánica en estos pacientes y esto llevaría a disminución en la estancia hospitalaria total. No se ha demostrado que reduzca la mortalidad o el deterioro respiratorio aunque su uso esta asociado con una fuerte tendencia a reducir los riesgos de estos resultados.<sup>2, 19, 25, 39,87-89</sup>

Por lo tanto en el momento actual la Ribavirina no es recomendada rutinariamente para el manejo de la bronquiolitis severa **(II-2, D)**

A pesar de la pobre fortaleza de los estudios la Academia Americana de Pediatría en sus guías publicadas en 1996 recomienda que la ribavirina debe ser considerada en:

- Lactantes con cardiopatías congénitas, incluyendo la hipertensión pulmonar
- Lactantes con enfermedad pulmonar crónica: DBP y fibrosis quística
- Inmunodeficiencias
- Niños menores de 6 semanas de edad con enfermedad metabólica o neurológica

## **Monitoreo**

En el paciente lactante menor con antecedente de haber presentado ó estar presentando apneas y en aquel cuyos signos de dificultad respiratoria son moderados a severos, se recomienda realizar monitoreo electrocardiográfico, de frecuencia respiratoria y oximetría continua.

La oxigenoterapia debe ser monitorizada mediante oximetría con una frecuencia que variará según el estado del paciente. En pacientes en los cuales ya no existe dificultad respiratoria, la suspensión del oxígeno debe sustentarse con una a oximetría retirando el oxígeno por un periodo previo de 20 minutos.<sup>19,26,41,42,44,90</sup> **(III, C)**

## **Aislamiento**

La población pediátrica hospitalizada con síntomas respiratorios por VSR debe ser manejada con aislamiento de contactos; el niño con bronquiolitis debe en lo posible hospitalizarse en habitación individual.<sup>91, 92</sup> **(I, A)**

El lavado de las manos después de examinar o manejar el paciente ha demostrado ser una medida útil en la prevención del contagio. **(II-2, B)**

## **CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO DE LA BRONQUIOLITIS POR VSR**

Aun cuando diferencias en los criterios de inclusión y en la medición de los resultados clínicos ocurren en los estudios de seguimiento; la mayoría de ellos muestran que aproximadamente el 50% de los pacientes con infección del tracto respiratorio inferior por VSR tienen episodios recurrentes de sibilancias en la niñez. Los datos indican que esta morbilidad es transitoria y tiende a desaparecer en la edad escolar.

La patogénesis de las sibilancias recurrentes después de infección por VSR es aún pobremente entendida. Los estudios sugieren que alteraciones en la función pulmonar pre-existente son la causa predisponente de la bronquiolitis por VSR y la morbilidad de la vía aérea a largo plazo. Aunque parece que la utopía no juega un papel importante en el desarrollo de morbilidad de la vía aérea después de infección del tracto respiratorio inferior por VSR los estudios inmunológicos son contradictorios. Estas investigaciones necesitan encaminarse hacia mecanismos alternos en la patogénesis de la morbilidad de la vía aérea.

Se ha reportado además que la bronquiolitis severa que causa hospitalización esta asociada con el desarrollo de asma y sensibilización alérgica hasta la edad de 7 años. Los resultados sugieren la teoría que el virus sincitial respiratorio influye en los mecanismos comprometidos de desarrollo de asma y alergia en niños.

Lo que si es claro es:

- No es posible predecir con seguridad cual niño desarrollará sibilancias recurrentes.
- Ninguna estrategia de intervención ha sido demostrada que prevenga morbilidad a largo plazo.<sup>93, 94</sup>

## Prevención de las infecciones por VSR

Existen dos productos disponibles para prevenir la infección por el VSR: la globulina hiperinmune policlonal para uso I.V. en dosis de 15ml/kg, y el anticuerpo monoclonal murino humanizado (el polivizumab) que se administra a dosis de 15 mg/kg I.M. <sup>(95)</sup>

Indicaciones:

- Infantes y niños menores de dos años de edad con enfermedad pulmonar crónica (EPC), que hayan requerido tratamiento médico para la EPC en los 6 meses anteriores o previos al brote epidémico (temporada de lluvias).
- Todos los menores de 1 año, nacidos con edad gestacional igual o menor de 28 semanas.
- Todos los menores de 6 meses, nacidos con edad gestacional entre 29 -32 semanas.
- Todos los menores de 6 meses, nacidos con edad gestacional entre 32-35 semanas y factores de riesgo como: fumadores pasivos, niños cuidados en guardería o que convivan con más de 4 personas en la casa.
- Niños con cardiopatía congénita no cianozante, que sean prematuros y padezcan EPC).
- Niños hospitalizados cuando se detecte más de un caso en la UCI.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wohl MEB. Bronchiolitis. En: Chernick V, Boat TF. Disorders of the respiratory tract in children. Ed WB Saunders, 1998:473-485
2. Ackerman VL, Salva PS. Bronchiolitis. En: Loughlin GM, Eigen H. Respiratory Disease in Children. Ed Williams and Wilkins, 1994:291-300
3. Panitch HB, Callahan C W, Schidlow DB. Bronchiolitis in children. Clin Chest Med 1993;14: 715-731
4. MacDonald NE, Halla CB, Suffin S, et al. Managing Respiratory Syncytial Viral Infection in Infants With Congenital Heart Disease. N Engl J Med 1982; 307:397-400
5. Carlsen K, Larsen S, Bjelvelde O, et al. Bronchiolitis: Predisposing factors and characterization of infants at risk. Pediatr Pulmonol 1987; 3:153-160
6. Handforth J, Friendland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. Paediatr Respir Rev 2000; 1: 210-14.
7. Pringle CR. Prevention of bronchiolitis. Paediatr Respir Rev 2000; 1: 228-334.
8. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. Am J Epidemiol 1991; 133:1135-1151
9. McIntosh K. Pathogenesis of severe acute respiratory infections in developing world: respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. Rev Inf Dis. 1991; 13 (Suppl. 6):492-500
10. Halsey P, Pickering M, Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics 1994
11. Hall CB, McBrige JT. Respiratory Syncytial virus. From chimps with colds to conundrums and cures. N Engl J Med 1991; 325:57-58
12. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, et al. Respiratory-Syncytial-Virus Infections, Reinfections and Immunity. N. Engl J Med 1979; 300:530-534
13. Avendaño LF, Larrañaga C, Palomino M, et al. Community and hospital-acquired respiratory syncytial virus infections in Chile. Pediatr Infect Dis J. 1991; 10:564-8
14. Glezen WP, Paredes A, Allison J, et al. Risk of respiratory virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level. J Pediatr 1981; 98 :708-715
15. Hall CB, Douglas G. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. J Pediatr 1981; 1: 100-103
16. Hall CB, Geiman JM, Biggar R, et al. Respiratory syncytial virus infection within families. N Engl J Med 1976; 294:414-419
17. Hall CB, Kopelman AE, Douglas RG, et al, Neonatal Respiratory Syncytial Virus Infection. N Engl J Med 1979; 300:393-396
18. Uros S, Dueñas EM, Gutierrez ML. Calendario y Variación Estacional de las Afecciones Respiratorias en la ciudad de Santafé de Bogotá. Rev Colomb Neumol 1997; 9:124-132
19. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: Management of the acute episode. Paediatr Respir Rev 2000; 1: 215-20
20. Kuzel R, Clutter D. Current Perspectives on respiratory syncytial virus infection. Post Graduate Medicine 1993; 93:129-141
21. Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. Pediatrics in Review 1993;14:134-139
22. Wohl MEB, Chernick V. Bronchiolitis: State Of The Art. Am Rev Resp Dis 1978;118:759-761

23. La Via William , Marks M. Respiratory syncytial virus puzzle : Clinical features, pathophysiology , treatment and prevention 1992 . 121 (4) :503-510
24. Rouskanen O , Ogra P . Respiratory syncytial virus . Current Problems in Pediatrics 1993;50-71
25. Carlsen KH, Larsen S. Acute bronchiolitis . *Pediatr Pulmonol* 1987;3: 153-160
26. Everard ML. Bronchiolitis. *Drugs* 1995;49(6):885-896
27. Barnes SD, Leclair JM, Forman MS, et al. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:598-601
28. Lozano JM, Steinhoff M, Ruiz JG, et al. Clinical predictors of acute radiological pneumonia and hypoxaemia at high altitude. *Arch Dis Child* 1994;71:323-327
29. Lozano J, Duque R, Buitrago T, et al. Pulse oximetry reference values at high altitude. *Arch Dis Child* 1992;67:299-301
30. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991; 145:151-155
31. Mullholland EK, Olinski A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990; 335:1259-1261
32. Everard ML. Acute Bronchiolitis and Pneumonia in Infancy Resulting from the Respiratory Syncytial Virus. En : *Pediatric Respiratory Medicine*. Ed Mosby 1999: 580-595
33. Churgay C. The diagnosis and management of bacterial pneumonias in infants and children. *Primary Care* 1996;23:821-835
34. Forgie IM, O'Neill KP, Lloyd-Evans N, et al. Etiology of acute lower respiratory tract infections in Gambian children: I. Acute lower respiratory tract infections in infants presenting at the hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10: 33-41
35. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, et al. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:484-490
36. Isaacs D. Problems in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:143-148.
37. McCarthy P, Frank A, Ablow R, et al. Value of the C-reactive protein test in the differentiation of bacterial and viral pneumonia. *J Pediatr* 1978;92:454-456.
38. Turner R, Lande A, Chase P, et al. Pneumonia in pediatric outpatients : cause and clinical manifestations. *J Pediatr* 1987;111:194-200
39. Adcock PM, Sanders CL, Marshall GS. Standardizing the care of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:739-744
40. Nicolai T, Pohl. Acute viral bronchiolitis in infancy: Epidemiology and management. *Lung* 1990; 4:396-405
41. Milner AD , Murray M. Acute bronchiolitis in infancy : treatment and prognosis . *Thorax* 1989; 44:1-5
42. Welliver R, Cherry JD. Bronchiolitis and Infectious Asthma. En: Feigin RD ,Cherry JD. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Ed WB Saunders 1997: 278-287
43. McCracken G. Panel discussion: Bronchitis and bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* .1986; 5:766-769
44. Pavon D , Castro-Rodriguez J et al . Relation between pulse oximetry and clinical score in children with acute wheezing less than 24 months of age. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:423-427

45. Webb M , Martin JA . Chest physiotherapy in acute bronchiolitis . Arch Dis Child.1985;60:1078-2
46. Linne M . Chest physiotherapy in acute bronchiolitis . Am Rev Respir Dis 1998;137:4006A
47. Leer JA, Green JL, Heimlich EM, et al. Corticosteroid treatment in bronchiolitis. Am J Dis Child 1969; 117:495-503
48. Dabbous IA, Tkachyk JS, Stamm SJ. A double blind on the effects of corticosteroids in the treatment of bronchiolitis. Pediatrics 1966; 37:477-484
49. Springer Ch, Bar-Yishay E, Uwayyed K, et al. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. Pediatr Pulmonol 1990; 9:181-185
50. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, et al. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. Lancet 1996; 348:292-295
51. De Boeck K, Van der Aalder N, Van Lierde S, et al. Respiratory syncytial bronchiolitis: A double-blind dexamethasone efficacy study. J Pediatr 1997; 131:919-921
52. Milner AD. The role corticosteroids in bronchiolitis and croup. Thorax 1997; 52:595-597.
53. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, et al. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: A randomized, controlled trial. J Pediatr 1997; 130:191-196
54. Dergler I, Argaman Z, Schwartz SB, et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis.: short-term and long-term follow-up. Pediatr Pulmonol 1998; 26:162-166
55. Van Woensel JBM, Wolfs TFW, Van Aalder N, et al. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. Thorax 1997; 52:634-637
56. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, et al. Systemic Corticosteroids in Infant Bronchiolitis: A Meta-analysis. Pediatrics: 2000;105(4):e44
57. McBride JT. Dexamethasone and bronchiolitis: A new look at an old therapy. J Pediatr 2002;140: 8-9
58. Schub S et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. J Pediatr 2002; 140:27-32.
59. Platt PH, Lozano JM. Glucocorticoids in hospitalized infants and young children with bronchiolitis (protocol). The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford Update Software
60. Cade AU, Brownlee KG et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. Arch Dis Child 2000;82:126-30
61. Dobson J, Stephens-Groff S et al . The Use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis . Pediatrics 1998; 101(3) :361-368
62. Stokes GM , Milner AD. Nebulised therapy in acute severe bronchiolitis in infancy . Arch Dis Child 1983 ;58:279-283
63. Wang E, Milner R. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. Arch Dis Child 1992;67:289-293.
64. Alario A , Lewander W. The efficacy of nebulized metaproterenol in wheezing infants and young children . Am J Dis Child 1992; 146:412-418
65. Shub S , Canny G. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis . J Pediatr 1990 ;117: 633-637
66. Klassen T , Rowe P . Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis . J. Pediatr 1991;118:807

67. Sly P , Lanteri CJ. Do Wheezy infans recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol? *Pediatr Pulmonol* 1991;10:36-39
68. Kraemer R , Frey U. Short- term effect of albuterol delivered via a new auxiliary device in wheezing infants . *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:347-351
69. Gadomsky A, Aref G. Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis. *Egypt J Pediatr* 1994;124:131-8
70. Kellner J, Ohlsson A. Efficacy of bronchodilatador therapy in bronchiolitis: A meta-analysis .*Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:1166-1172
71. Flores G , Horwitz R . Efficacy of B2 agonist in bronchiolitis:A reappraisal and meta-analysis . *Pediatrics* 1997;100:233-239
72. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM. Bronchodilators for bronchiolitis. *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001.
73. Mode M, Eber E et al. Assessment of bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care* 2000; 161: 763-68.
74. Lowell D , Lister G. Wheezing in infants : The response to ephinephrine . *Pediatrics* 1987;79:939-945
75. Reijonen T, Korppi M. The Clinical efficacy of nebulized racemic ephinephrine and albuterol in acute bronchiolitis . *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995 ;149:686-692
76. Sanchez I , De Koster J . Effect of racemic ephinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993;122:145-51
77. Rusconi F , Sideri S . Efficacy of epinephrine with salbutamol in treatment of acute bronchiolitis . *J Pediatr* 1995;128(3):441-442
78. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:86-91.
79. Schuh S , Johson D. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992; 90:920-923 .
80. Mallol J, Barrueto L. Bronchodilatador effect of fenoterol and ipratropium bromide in infants with acute wheezing : Use of MDI with a spacer device . *Pediatr Pulmonol* 1987: 352-356
81. Mark E, Mattew K. Anticholinergic drugs for wheezing infants. *Cochrane Airway Group.* 1998 : Mayo .
82. Henry RL , Milner AD et al . Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis . *Arch Dis Child* 1983; 65:925-927
83. Outwater KM, Crone RK. Management of respiratory failure in infants with acute viral bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1984; 138:1071-1074
84. Antonow JA, Hansen K, Mckinstry CA, et al. Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:231-236
85. Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, et al. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr* 1988; 113:266-271
86. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with Respiratory Syncytial Virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 322-24.
87. Janai HK, Stutman HR, Zaleska M, et al. Ribavirin effect on pulmonary function in young infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:214-218
88. Feldstein TJ, Swegarden JL, Atwood GF, et al. Ribavirin therapy: implementation of hospital guidelines and effect on usage and cost of therapy. *Pediatrics* 1995; 96:14-17

89. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. The Cochrane Library, issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
90. Rakshi K ,Couriel J . Management of acute bronchiolitis . Arch Dis Child 1994; 71:463-469. 91.Parrot RH. Respiratory syncytial virus in nurseries. N Engl J Med 1979; 300: 430-431.
92. Declair JM, Freeman J, Sullivan B, et al. Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through compliance with glove and gown isolation precautions. N Engl J Med 1987; 317: 329-34
93. Bont L, Van Aalderen WMC, Kimpen JLL. Long-term consequences of respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatr Respir Rev 2000;3:221-27
94. Sigurs N, Biarnason S, Sigurbergsson F, Kiellnan B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infant is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1501-1507
95. American Academy of pediatrics: (ed) 2000 Red Book: Report of the committee on Infectious Diseases.25th ed. Elk Village, American Academy of Pediatrics, 2000.