

Bronquiolitis. Revisión de 153 casos y estudio comparativo del tratamiento con ribavirina

J. Colinas Herrero, C. Rodríguez del Corral, P. Gómez Sorriquet, A. Fierro Urturi, JM. Muro Tudelilla, E. Jiménez Mena

Resumen. *Objetivos:* Conocer los principales datos epidemiológicos, clínicos, evolutivos y terapéuticos de los niños hospitalizados por bronquiolitis en nuestro medio, analizando especialmente la posible utilidad de la Ribavirina (RBV) como tratamiento causal.

Métodos: Se realiza estudio retrospectivo de los niños ingresados en nuestro servicio por bronquiolitis desde enero 1987 hasta mayo de 1994. En las formas moderadas y graves de la enfermedad se estudia comparativamente la evolución que presentaron los tratados y no tratados con RBV. El virus respiratorio sincitial (VRS) se identificó mediante inmunofluorescencia directa.

Resultados: La incidencia de bronquiolitis es muy superior en los meses de invierno y mayor en el medio urbano. Los pacientes más afectados presentan una media de edad significativamente inferior a la del resto del grupo ($p < 0,005$) y con frecuencia antecedentes personales de prematuridad y patología respiratoria neonatal. Se identificó el VRS en el 90,8% de los pacientes. Se obtuvo mejoría significativa del distrés respiratorio ($p < 0,025$) en el grupo de tratados con RBV. El coste final del tratamiento fue similar en el grupo de tratados y no tratados con RBV, al ser menor el tiempo de hospitalización de los primeros.

Conclusiones: En nuestra experiencia el tratamiento de las formas moderadas y graves de bronquiolitis con RBV resultó útil, obteniéndose una mejoría de los signos clínicos de distrés respiratorio.

An Esp Pediatr 1997;46:143-147.

Palabras clave: Bronquiolitis. Virus respiratorio sincitial. Lactante.

BRONCHIOLITIS. REVISION OF 153 CASES AND COMPARATIVE STUDY OF RIBAVIRIN TREATMENT

Abstract. *Objetives:* We try in this paper to improve the knowledge of the main epidemiological, clinic, evolutive and therapeutic data in cases of children suffering from bronchiolitis in our medium; we analyze particularly the possible usefulness of ribavirin as a causal treatment.

Material and methods: Firstly we have accomplished backward studies about the children suffering from bronchiolitis, who has been hospitalized in our Unit from January 1987 to May 1994. Then we have carried out a comparative study of the evolution in both groups of patients with and without RBV treatment. We have identified the Respiratory Sincytial Virus (RSV) by direct immunofluorescence.

Results: We have found that the bronchiolitis impact is much higher during the winter, as well as city areas. The more affected patients are significantly younger than those with less severe injuries ($p < 0.0005$), and then, often show personal antecedent of prematurity and neonatal

respiratory pathology. We have identified the RSV in 90.8% of the patients. The group treated with RBV showed a significative improvement of respiratory distress. The final cost of treatment was very similar in both groups (with and without RBV), since the hospital stay was shorten in the ribavirin group.

Conclusion: RBV treatment was very usefull in moderate as well as severe cases in wich we found in average, a significative improvement of the clinic sign of respiratory distress.

Key words: Bronchiolitis. Respiratory sincytial virus. Rivabirin. Infant.

Introducción

La incidencia de bronquiolitis en niños menores de 2 años es elevada; se considera que del 4 al 11% de los niños con edad inferior a la mencionada estarían afectados en época epidémica⁽¹⁻⁵⁾ y se calcula que entre 15.000 y 20.000 niños necesitarían atención hospitalaria por bronquiolitis en España a lo largo de 1 año^(1,5).

El objetivo de esta revisión fue conocer los datos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y evolutivos a corto plazo de los pacientes ingresados en nuestro servicio por bronquiolitis. Asimismo se estudió la posible utilidad de la ribavirina (RBV) en el teratamiento de estos enfermos.

Material y métodos

Se estudian retrospectivamente 153 niños que ingresaron en nuestro servicio con el diagnóstico de bronquiolitis en un periodo de observación que abarca desde enero de 1987 a mayo de 1994 ambos inclusive. Para la selección de los pacientes se siguieron los criterios de Mc Connachie⁽⁶⁾ (Tabla I).

Los datos fueron obtenidos de una ficha clínica informatizada revisándose los siguientes apartados: fecha de ingreso, sexo, edad, procedencia, vía de ingreso, antecedentes familiares alérgicos, antecedentes personales del periodo neonatal, alimentación previa al ingreso, datos clínicos al ingreso, radiología de tórax, hematocitometría, gasometría, pulsioximetría, PO₂ transcutánea, presencia de virus respiratorio sincitial (VRS) en secreciones nasofaríngeas, bacteriología, tratamiento y datos evolutivos a corto plazo.

La detección del VRS se realizó mediante inmunofluorescencia directa (IFD) sobre secreciones nasofaríngeas.

La edad media de los pacientes estudiados fue de $7,32 \pm 6,32$ meses, con rango entre 0,43 y 22,5 meses. Teniendo en cuenta la gravedad del cuadro clínico y los valores de pulsioximetría

Servicio de Pediatría. Hospital Del Río Hortega. Valladolid.

Correspondencia: Eladio Jiménez Mena. Servicio de Pediatría. Hospital del Río Hortega. c/ Cardenal Torquemada s/n. 47010-Valladolid

Recibido: Abril 1996

Aceptado: Octubre 1996

Tabla I Criterios de Mc Connachie⁽¹¹⁾ para el diagnóstico de bronquiolitis

- 1.- Edad inferior a 24 meses.
- 2.- Primer episodio.
- 3.- Disnea espiratoria de comienzo agudo.
- 4.- Pródromos catarral.
- 5.- Con o sin signos de distrés, neumonía o atopia.

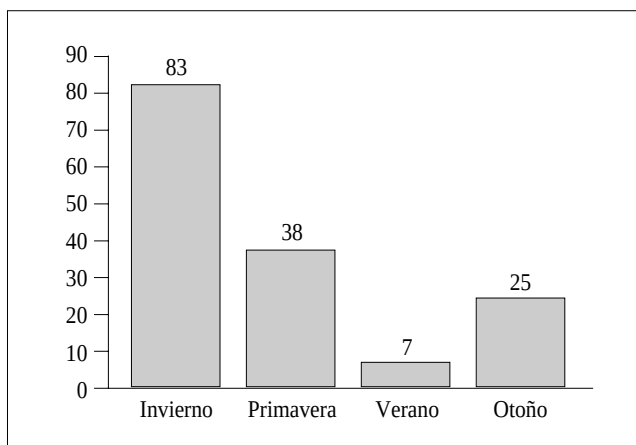


Figura 1. Incidencia estacional de bronquiolitis.

y PCO₂ al ingreso se dividieron los pacientes en tres grupos: 1) Leves: Frecuencia respiratoria menor de 60 respiraciones/minuto, no retención de CO₂ y saturación de O₂ superior al 95%. 2) Moderados: Frecuencia respiratoria entre 60 y 80 respiraciones/minuto, PCO₂ entre 45-70 mmHg y saturación entre 80 y 95%. 3) Graves: Frecuencia respiratoria superior a 80 Respiraciones/minuto, PCO₂ mayor de 70 y saturación de O₂ inferior al 80%. Del total de los 153 niños, 40 estaban incluidos en los grupos moderado y grave; de estos 40 pacientes se realizaron a su vez dos grupos: Grupo 1, tratados con RBV y grupo 2, no tratados con RBV. Para establecer si existía homogeneidad en estos grupos se compararon datos de edad y gasometría al ingreso (Tabla II), y aunque los parámetros gasométricos eran algo peores y la edad discretamente inferior en los tratados con RBV, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos, pudiéndose considerar como homogéneos.

Para evaluar la evolución de los citados grupos se analizaron los siguientes hechos: mejoría clínica del distrés respiratorio, tiempo de oxigenoterapia, inicio de realimentación, normalización de la PCO₂ y días de estancia.

En el tratamiento con la RBV se siguió la siguiente pauta: administración de aerosol de partículas micronizadas durante 12 horas de 6 gramos de RBV con una concentración de 20 mg/ml utilizándose el generador de aerosol SPAG 2 durante 3 días. Se evitó la exposición al producto de todo el personal que se encontraba en periodo de gestación y se tomaron medidas de pro-

Tabla II Comparación de edad y datos gasométricos al ingreso de los grupos tratados y no tratados con RBV

	Edad (meses) X ± DS	pH X ± DS	pCO ₂ mm Hg X ± DS	Satur O ₂ (%) X ± DS	CO ₂ H (mEq) X ± DS
Grupo I Tratados con RBV	2,18 ± 1,53	7,30 ± 0,04	47,77 ± 5,95	79,11 ± 8,80	24,27 ± 2,75
Grupo II No tratados con RBV	2,31 ± 1,75	7,31 ± 0,05	45,7 ± 7,95	82,45 ± 7,78	23,45 ± 1,97
Significación	NS	NS	NS	NS	NS

tección ocular en los niños tratados como prevención de la conjuntivitis secundaria al contacto con RBV.

Resultados

La bronquiolitis fue la causa del 4,4% (153/3418) de los ingresos realizados en nuestro servicio en niños menores de 2 años durante el período de tiempo estudiado, ascendiendo dicha proporción a 14,83% (153/1301) si tenemos en cuenta sólo la época de epidemia (diciembre-abril).

Según la distribución estacional, existía un predominio de pacientes en invierno, seguido de primavera y otoño, siendo la incidencia escasa en los meses de verano (Figura 1).

Se halló un predominio de varones (92/153)(60,1%) sobre las mujeres (61/153)(39,2%); no se obtuvieron datos estadísticamente significativos comparándolo con los ingresos debidos a otras causas, de la misma edad y en el mismo periodo de tiempo estudiado.

La edad media encontrada en el total de pacientes fue de 7,32 ± 6,32 meses con un rango entre 0,43 y 22,5 meses, resultando significativamente inferior la edad en el grupo de enfermos moderados-graves (2,2 ± 1,6 meses con rango entre 0,86 y 6,7 meses, p<0,0005).

El 60% de los casos procedían del área urbana, aunque hay que tener en cuenta que en el área de influencia de nuestro hospital existe un mayor número de niños pertenecientes al medio urbano.

La vía de ingreso de los pacientes fue en la mayoría desde el servicio de urgencias (75%) siguiéndole en porcentaje los enviados por su pediatra (20%).

En un 27% de los casos moderados-graves se constataron antecedentes familiares de alergia. En este mismo grupo también se observó que un 20% habían tenido antecedentes neonatales de prematuridad y un 10% patología respiratoria neonatal.

De todos los pacientes estudiados, el 55% habían recibido lactancia materna, continuando con ella en el momento del ingreso un 37,5%; al comparar estos datos con niños menores de 2 años que habían ingresado en el servicio durante el mismo pe-

Tabla III Datos clínicos y de exploración al ingreso en niños con bronquiolitis

Sibilancias	97,4 %
Distrés respiratorio (Escala de Silverman).....	90,0 %
Taquipnea	90,0 %
Fiebre	17,5 %
Peso < P 3	20,0 %

riodo de tiempo y por causa diferente a bronquiolitis, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Los datos clínicos al ingreso más frecuentemente encontrados quedan recogidos en la **tabla III**, destacando las sibilancias, distrés respiratorio y polipnea; los niños ingresados con afectación grave no presentaron inicialmente sibilancias ya que el murmullo vesicular estaba prácticamente ausente. En el 17,5% se constató una temperatura superior a 38°C. Al ingreso el 20% tenía un peso inferior al percentil 3, coincidiendo este dato con los nacidos prematuramente.

Se observó leucocitosis en el 17,5%, linfocitosis en el 55% y monocitosis en el 32%. El 26% del total presentó retención de CO₂, precisando ventilación mecánica el 13% (1/153). Se registró hipoxemia, mediante pulsioximetría y/o PO₂ transcutánea, en todos los pacientes pertenecientes al grupo moderado-grave.

En el grupo de pacientes moderado-grave se obtuvieron los siguientes hallazgos radiológicos: atrapamiento aéreo en el 72,5%, atelectasia en el 20% e infiltrados alvéolo intersticiales en el 25% siendo la radiología normal en dos casos.

El VRS fue identificado en secreciones nasofaríngeas en el 90,8% del total. Tan sólo en 5 casos se realizó estudio serológico frente a *Mycoplasma* y *Clamydia*, obteniéndose resultados negativos. En el estudio bacteriológico realizado en el grupo de pacientes moderados- graves se encontraron los siguientes resultados patológicos: 6/40 (15%) en frotis nasofaríngeo (*S. Aureus* 3, *S. Pneumoniae* 1, *E. Aglomerans* 1, *C. Albicans* 1) y se aisló en 3/8 rotavirus en heces. Los cultivos bacterianos en sangre orina y heces fueron negativos en todos aquellos pacientes en que se realizaron.

Como medidas básicas de tratamiento se instauró fluidoterapia intravenosa y oxigenoterapia en el 100% de los pacientes pertenecientes al grupo de los moderados-graves; manteniéndose alimentación por vía oral y precisando oxigenoterapia tan sólo de forma ocasional, aquellos que pertenecían al grupo de los leves.

En el grupo de moderados-graves, fueron tratados con RBV 23 de 40; se empleó corticoterapia intravenosa de forma aislada en la primera etapa del estudio, utilizándose en el último año corticoides inhalados (budesonida) asociados a broncodilatadores (salbutamol) en el 22,5% (9/40). Se realizó fisioterapia respiratoria en 7/8 pacientes que en su evolución presentaron atelectasias. Los 2 pacientes de este grupo que presentaban car-

Tabla IV Comparación de datos evolutivos entre los grupos de tratados y no tratados con RBV

	Grupo I Tratados con RBV n= 23 X ± DS	Grupo II No tratados con RBV n= 17 X ± DS	Significación Valor de t y P
Desaparición del distrés	5,18 ± 2 d	6,83 ± 3 d	t= 1,89 P<0,025
Días de oxigenoterapia	5,0 ± 1,87 d	5,52 ± 3 d	t= 0,38 NS
Realimentación	2,9 ± 1,41 d	3,41 ± 2,54 d	t= 0,54 NS
Normalización de pCO ₂	4,65 ± 2,97 d	6,16 ± 3,69 d	t= 1,39 NS(*)
Días de estancia	9,81 ± 2,83 d	11,55 ± 3,89 d	t= 1,59 NS(*)

(*) Para estos grados de libertad la significación se obtendría a partir de t > 1,68

diopatía congénita de base precisaron ventilación mecánica, digitalización y nutrición parenteral.

Se inició antibioterapia en el 22,8% del total (35/153) retiriéndose en todos aquellos casos en que sin presentar signos de infección bacteriana se identificó el VRS.

La evolución a corto plazo fue favorable en todos los pacientes, no existiendo ningún fallecimiento. En la **tabla IV** se recoge la evolución de los casos moderados-graves, tratados y no tratados con RBV, observándose una mejoría clínica del distrés que fue significativamente estadística (p<0,025) en el grupo de tratados con RBV; el tiempo de normalización de la CO₂ y los días de estancia fueron también menores en los casos tratados con RBV; el tiempo de normalización de la CO₂ y los días de estancia fueron también menores en los casos tratados con RBV, aunque quizás debido al escaso número de pacientes estudiado dichas diferencias no presentaron significación estadística.

No se registraron complicaciones secundarias a la utilización de RBV ni en los niños tratados ni en el personal expuesto.

Discusión

La incidencia de ingresos por bronquiolitis en el presente trabajo es ligeramente inferior a la señalada por algunos autores⁽²⁾ y es ligeramente inferior a la mencionada por otros^(1,9), aunque estos últimos establecen como referencia los ingresos motivados por patología respiratoria y no el total de ingresos que fue lo que se estableció en este estudio. La distribución estacional es similar a la señalada por la mayoría^(1-3,5,7,11-13).

El predominio de varones coincide con gran parte de los autores revisados^(1,3,5,10,14,15) aunque estos datos en el presente estudio no fue significativo, coincidiendo con lo señalado por otros.

Tabla V Indicaciones generales del tratamiento con ribavirina

- 1.- Inmunodeficiencias.
- 2.- Patología cardíaca o pulmonar de base.
- 3.- Prematuridad o edad inferior a 6 semanas.
- 4.- Insuficiencia respiratoria aguda establecida o inminente.

La media de edad fue algo inferior a lo señalado por otras series⁽¹⁵⁾ coincidiendo con la mayoría^(1-4,7,9,11,17) en lo referente a la menor edad de los niños más afectados. El predominio de casos procedentes del área urbana registrado en este estudio coincidiría con lo señalado por otros autores^(3,5,18), quizás relacionado con un nivel socioeconómico más bajo. No se encontró en los trabajos consultados referencia alguna a la vía de ingreso, que en este estudio fue en la mayoría de los casos a través del área de urgencias.

La existencia en las formas moderadas y graves de incidencia elevada de antecedentes personales de prematuridad y patología respiratoria neonatal es un dato también reflejado en otras series^(3,5,18,19). Aunque algunos autores señalan que la lactancia materna podría actuar previniendo el proceso de forma significativa⁽³⁾; en el presente estudio no se registraron diferencias significativas en relación al tipo de alimentación, coincidiendo con lo señalado por otros⁽²⁰⁾.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes no difieren de las señaladas por la mayoría de los trabajos^(2,7,10,11,14,20), aunque se registró fiebre en un porcentaje algo superior al señalado en otros^(2,14). Para algunos autores la asociación de otitis estaría subestimada^(13,17).

Los valores gasométricos encontrados coinciden con los de otras series^(9,21). En la valoración de la hipoxemia, tanto inicial como evolutiva, la pulsioximetría y en su defecto la PO₂ transcutánea, se han mostrado como los mejores métodos^(3,4,22).

La valoración hematocitométrica no suele mostrar alteraciones específicas en la serie blanca^(3,14), aunque en el presente estudio destaca el elevado porcentaje registrado de monocitosis. Los hallazgos radiológicos coinciden con los de otras series^(3,5,12,14,15,20), destacando por encima de los demás el atrapamiento aéreo.

El método de identificación empleado para detectar el VRS resulta determinante en el estudio etiológico. La inmunofluorescencia directa sobre secreciones nasofaríngeas supone en la actualidad el mejor método para identificar el VRS, debido a su especificidad y sensibilidad^(9,17,20). Empleando este método se registró un porcentaje de positividad superior al señalado por algunos autores^(4,5,9,11,13,17) y similar al de otros^(1,12). Según algunos trabajos se subestimarían a *Mycoplasma* y *Chlamydia* como posibles agentes causales de bronquiolitis⁽²³⁾, los cuales estarían presentes en el 5-10% de los enfermos; en este trabajo no se identificaron dichos agentes en los casos que se estudiaron.

Fluidoterapia y oxigenoterapia suponen las medidas básicas

de tratamiento en las formas moderadas y severas de bronquiolitis en opinión de todos^(2-5,8,10,12,20-23). El empleo de corticoides resulta controvertido tanto por vía sistémica como por inhalación^(5,17,18,22,27). El uso de broncodilatadores inhalados, asociados o no a corticoides (budesonida), ha sido considerado beneficioso^(12,14,23,27). La indicación de fisioterapia respiratoria resulta una medida básica para algunos autores^(7,12,27), mientras que otros estarían en contra de su utilización^(4,22); a este respecto consideramos que su empleo como método profiláctico es discutible y que tan sólo debería indicarse en aquellos casos que presenten atelectasias en su evolución. El empleo de antibióticos debería restringirse a los casos en que exista sospecha o evidencia de infección bacteriana^(15,12,22).

La utilización de RBV en el tratamiento etiológico de la bronquiolitis ha resultado útil según la experiencia de algunos autores^(1-3,5,11,17,24,25), mientras que otros consideran que no existirían beneficios demostrados en su utilización^(16,26,27). En este trabajo se observó una mejoría clínica del distrés que resultó significativamente estadística en los pacientes con formas moderadas y severas de bronquiolitis tratados con RBV frente a los no tratados, coincidiendo con lo registrado en otras series^(1,2,11,17,25). Uno de los principales argumentos esgrimidos en contra de la utilización de RBV sería su elevado coste sumado a la dudosa obtención de beneficios tras su empleo^(3,26,27); en este estudio el coste final de los tratados y no tratados con RBV fue similar, debido a que el tiempo de hospitalización fue menor en el grupo de tratados, en todo caso tampoco ésta debe considerarse en todo caso una conclusión definitiva a la vista del escaso número de pacientes estudiados. Como posibles efectos secundarios al uso de RBV se han señalado la aparición de exantemas y conjuntivitis, en estudios experimentales se comprobó su acción teratogena cuando se administró por vía sistémica pero no por inhalación; en general se considera que no hay riesgo real en su utilización si se adoptan las debidas precauciones⁽²⁸⁾. La Academia Americana de Pediatría⁽²⁵⁾ ha establecido las pautas de utilización de RBV en los distintos grupos de pacientes; en la **tabla V** se recogen de forma esquemática aquellos que serían tributarios de tratamiento con RBV.

Conclusiones

La incidencia de bronquiolitis tuvo un claro predominio en invierno.

Los pacientes más afectados presentaron una media de edad significativamente inferior a la de las formas leves ($p < 0,0005$).

Existió un predominio de varones que no fue estadísticamente significativo.

El VRS fue identificado en el 90,8% de los pacientes en secreciones nasofaríngeas por inmunofluorescencia directa.

En nuestra experiencia el tratamiento con RBV fue útil, aunque solo se obtuvo significación estadística en la mejoría clínica del distrés ($p < 0,025$).

El coste final del tratamiento en los niños con afectación moderada-grave fue similar en los niños tratados y no tratados con RBV, debido al menor número de días de estancia de los pacientes tratados.

Bibliografía

- 1 Caritg Bosch J, Juncosa Morros T, García-Tornel Florensa S, Mainou Cid C, Camarasa Piquer F, Herrero Gimeno F J. Tratamiento con Ribavirina en aerosol de la bronquiolitis del lactante asociada a infección por virus sincitial respiratorio. *Acta Pediatrica Esp* 1988; **46**:548-554.
- 2 Crespo M. Bronquiolitis del lactante. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. Ed. Espax. Barcelona 1994;pp1319-1324.
- 3 Welliver J R, Welliver R C, Bronquiolitis. *Pediatrics in Review* (Ed Esp) 1993; **14**:145-150
- 4 Martínez Carrasco C. Bronquiolitis. En: Ruza F. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. Ed Norma. Madrid 1994;pp 458-463.
- 5 Sequeiros González A, Lirio Casero J. Bronquiolitis. *Rev Esp Pediatr*. 1991; **47**:241-248.
- 6 Mc Connachie K. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child*. 1983; **137**:11-13.
- 7 Crespo Hernández M, Martínez González-Río J, Escudero Bueno C. Bronquiolitis aguda. Estado respiratorio y atopia postbronquiolitis. En: Crespo M. Libro del Año. Pediatría 1994. Ed. Saned. Madrid 1994; pp 265-316.
- 8 Frontera-Izquierdo P, García-Sala F. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiolitis. *An Esp Pediatr*. 1978; **11**:355-364.
- 9 Delgado A, Aristegui J y cols. Bronquiolitis aguda. En: Delgado A. Pediatría Clínica. Editado por Cátedra de Pediatría, Universidad del País Vasco. Bilbao 1993; **4**:89-104.
- 10 Pajarón de Ahumada. M, Sánchez-Solís de Quero M. Bronquiolitis. *An Esp Pediatr* Libro de Actas de XIX Congreso de la AEP 1995;43-45.
- 11 Stern R. Bronquiolitis aguda. En: Behrman R, Vaughan V, Nelson. Tratado de Pediatría.. Ed Interamericana de España - Mc Graw-Hill. Madrid 1992; pp 1310-1312.
- 12 Fidalgo J. Pautas diagnósticas y terapéuticas. *Bol Pediatr* 1988; **29**:73-78.
- 13 López Arzoz G, Ripa Ciauriz C, Mozo Avelláñez K, Cuesta Castiñeiro C, Bachiller Cacho MP, Barcía Romero MJ. Ribavirina en bronquiolitis por virus respiratorio sincitial. *Farm Clin* 1990; **7**:241-248.
- 14 Rey Galán C, Crespo M. Estudio clínico y terapéutico en 155 niños. *Bol Soc Cast Ast León de Pediatría*. XXVII. 1986; pp 131-136.
- 15 González Pérez-Yarza E, Ruiz Benito A, Gárate Aranzadi J y cols. Estudio multicéntrico randomizado, abierto, grupos paralelos para comparar la eficacia de tres regímenes terapéuticos en lactantes hospitalizados por bronquitis aguda sibilante. *An Esp Pediatr* 1994; **41**:315-319.
- 16 Grupo Científico de la OMS. Viriasis Respiratorias. Series de informes técnicos 642, OMS, Ginebra, 1980.
- 17 Blanchard B. Infections à virus respiratoire sincitial chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 1994; **1**:738-745.
- 18 Llorens Terol J. Infecciones de las vías respiratorias inferiores. En: Peña Guitian J. Enfermedades infecciosas pediátricas. Ed JR Prous. Barcelona 1993.
- 19 Grotius JR, Simoes EA, Hemming VG, Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. Infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) en niños nacidos pretérmino y efectos protectores de la inmunoglobulina frente al VRS. *Pediatrics* (Ed Esp). 1995; **39**:11-16.
- 20 Rey Galán C., Crespo M. Bronquiolitis. *PAR*. 1992; **107**:23-37.
- 21 García Algar O., Vall Combelles O. Bronquiolitis aguda. Tos pertussis. En: Protocolos prácticos de pediatría. Ed Doyma. Barcelona 1994;pp 334-340.
- 22 Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1994; **71**:463-469.
- 23 Horst PS. Bronchiolitis. *Am Fam Physician*. 1994; **49**:1449-1453,1456.
- 24 Panitch HB, Callahan CW Jr, Schilow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993; **14**:715-731.
- 25 Committee on Infectious Diseases. Empleo de la Ribavirina en el tratamiento de infección por el virus respiratorio sincitial. *Pediatrics* (Ed Esp). 1993; **36**:89-92.
- 26 Wald ER, Dashefsky B. Ribavirina. Las recomendaciones del Red Book Committee cuestionadas. *Pediatrics* (Ed Esp) 1994; **37**:219-220.
- 27 Feldstein TJ, Pharm D, Swegarden JL et al. Tratamiento con Ribavirina: puesta en práctica de las pautas hospitalarias y efecto sobre el empleo y coste del tratamiento. *Pediatrics* (Ed Esp) 1995; **40**:15-19.
- 28 Arnold SD, Alonso R. Ribavirin aerosol. Methods for reducing the employee exposure. *AAOHNJ*. 1993; **41**:382-392.