

M.C. León León, P. Dorao Martínez-Romillo, S. García García, F. Ruza Tarrío

An Esp Pediatr 1998;49:451-455.

Prevención y terapéutica de la bronquiolitis: Estado actual

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa más importante de bronquiolitis en lactantes y niños pequeños, cerca de dos tercios de los lactantes se infectan por VRS en el primer año de vida, de ellos, un 33% de los infectados desarrollan enfermedad de vías respiratorias bajas, un 2,5% precisan ingreso hospitalario y el 0,1% fallecen⁽¹⁾.

El cuadro típico es el de afectación catarral previa, que comienza con dificultad respiratoria progresiva, polipnea y signos de broncoespasmo. La mayor severidad de afectación está en relación con la menor edad (< 6 semanas)⁽²⁾ y con factores de riesgo, como cardiopatía congénita y prematuridad con o sin displasia broncopulmonar⁽³⁻⁵⁾.

El período comprendido entre el 1 de septiembre de 1996 y el 31 de mayo de 1997 ingresaron en nuestro hospital un total de 330 bronquiolitis de las cuales precisaron ingreso en el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos 54 niños (16%). Un 48% eran niños sin antecedentes de riesgo (n=26), 14 pacientes eran cardiopatas y 14 niños tenían historia de prematuridad. Del total de ingresos, 28 pacientes precisaron ventilación mecánica (52%). Un 57% de los pacientes ventilados (n=16) eran cardiopatas y/o prematuros, careciendo los restantes pacientes de antecedentes de riesgo.

Patogenia

La patología producida por la infección por VRS está en función del efecto citopático viral directo y de la respuesta inmune del huésped. Las glicoproteínas de superficie del virus juegan un papel determinante en la patogenia. La glicoproteína G interviene en la adherencia a la célula que favorece la replicación del VRS al unirse con los receptores celulares que contienen ácido siálico. La glicoproteína F interviene en la fusión de la cubierta lipídica del virus con la membrana plasmática de la célula⁽⁶⁾.

Tras la infección existe una respuesta celular inmune hipersensible con la consiguiente liberación de sustancias mediadoras, como la histamina y otros mediadores de la inflamación, así como la generación de anticuerpos. Aunque inicialmente Lamprecht estableció una relación entre un mayor nivel de anticuerpos maternos frente a VRS y la gravedad de la neumonía por este virus⁽⁷⁾, estudios posteriores sugieren que los niveles de anticuerpos elevados tienen efectos beneficiosos⁽⁸⁻¹⁰⁾.

El lactante se afecta de forma especial por sus peculiaridades anatómicas: menor conductancia de la vía aérea periférica, menor consistencia del cartílago bronquial, mayor número de glándulas mucosas, incompleto desarrollo del músculo liso bronquial y menor elasticidad de los pulmones⁽¹¹⁾.

Estrategias de tratamiento

El tratamiento de la infección por VRS se estructura en 3 niveles: a) tratamiento etiológico, con antivirales como la ribavirina; b) tratamiento sintomático, dadas las similitudes epidemiológicas, clínicas y patológicas con el asma, que hacen enfocar el tratamiento de la bronquiolitis con broncodilatadores y corticoides⁽³⁾; c) tratamiento modulador de la respuesta inmune con inmunoglobulinas⁽³⁾.

Tratamiento antiviral

La ribavirina es un análogo sintético de guanósina e inosina que interfiere la expresión del ARN mensajero e inhibe la síntesis proteica viral.

Desde 1982 se han realizado múltiples estudios clínicos con discrepancia de resultados. En pacientes infectados por VRS **sin necesidad de ventilación mecánica**, los primeros estudios hablan de un efecto beneficioso de la ribavirina, tanto en niños previamente sanos⁽¹²⁻¹³⁾, como en pacientes con factores de riesgo⁽¹⁴⁾. Este efecto beneficioso se refería a una mejora en la saturación del oxígeno y en los scores de severidad, aunque no se pudieron demostrar diferencias en factores importantes, como la duración de la hospitalización, los días de estancia en cuidados intensivos y la mortalidad.

En 1987 ante estos resultados, la Academia Americana de Pediatría publicó⁽¹⁵⁾ una serie de normas sobre cuándo debería utilizarse la ribavirina en los niños con bronquiolitis.

Posteriormente, Wheeler⁽¹⁶⁾ realizó un estudio en niños previamente sanos y no encontró diferencias clínicas, ni en la función pulmonar, en el grupo tratado con ribavirina. En un estudio reciente Law⁽¹⁷⁾, en pacientes con factores de riesgo como cardiopatías y antecedentes de prematuridad, comprueba en el grupo de niños sin ventilación mecánica, que la ribavirina no mejora ningún parámetro estudiado, e incluso prolonga la estancia hospitalaria en el grupo tratado.

En nuestro país, Colinas,⁽¹⁸⁾ ha publicado recientemente un estudio en pacientes con bronquiolitis con o sin factores de riesgo, en el que encuentra una mejoría en el distrés respiratorio en

pacientes con afectación grave-moderada (definida por $p\text{CO}_2 > 45$, $\text{sat} < 95\%$ y frecuencia respiratoria > 60).

Dentro de los trabajos realizados con pacientes que precisaron **ventilación mecánica**, el único estudio en el que se encuentran resultados positivos con la ribavirina es el de Smith⁽¹⁹⁾ realizado con niños sanos a término y pretérmino. Los pacientes tratados con ribavirina presentaron menor duración de ventilación mecánica y de hospitalización. El problema de este estudio es que se utilizó agua como placebo, cuyo efecto broncoconstrictor en las vías aéreas pudo jugar un papel. Posteriormente, Meert⁽²⁰⁾ usó suero salino fisiológico como placebo y no encontró diferencias en los días de hospitalización en los niños tratados con ribavirina. Más recientemente, Moler⁽²¹⁾ objetivó que la duración de la ventilación mecánica, la estancia en Cuidados Intensivos así como la hospitalización en general, fueron incluso mayores en los niños que recibieron ribavirina. En el estudio referido de Law⁽¹⁷⁾, los niños con ventilación mecánica y tratados con ribavirina, no presentaron diferencias significativas con respecto al grupo no tratado.

Ante estos resultados contradictorios, la Asociación Americana de Pediatría publica en 1996 unas nuevas recomendaciones, en las que se sustituye el “debería utilizarse” que usó en 1987⁽¹⁵⁾ por “puede considerarse”, dejando al médico la decisión de usar ribavirina o no según la situación clínica del niño y sólo en caso de niños con bronquiolitis severa o con factores de riesgo de desarrollar enfermedad severa, como prematuridad, broncodisplasia, etc⁽²²⁾.

Tratamiento broncodilatador

El tratamiento más habitual es el salbutamol. Se han objetivado resultados controvertidos, desde los resultados negativos de Stokes⁽²³⁾ y Hughes⁽²⁴⁾ usando parámetros de función pulmonar, pasando por Gadonski⁽²⁵⁾ que no encuentra diferencias en ninguno de los parámetros, hasta los positivos de Schun⁽²⁶⁾ y Klassen⁽²⁷⁾ que utilizan parámetros clínicos y de saturación.

En España, González Pérez-Yarza⁽²⁸⁾ no encuentra diferencia entre distintos tipos broncodilatadores inhalados.

Más recientemente, se han realizado estudios comparando la eficacia del salbutamol con la adrenalina, ambos inhalados. Sánchez⁽²⁹⁾ objetivó una mejoría más importante de los parámetros clínicos en los pacientes que recibieron adrenalina racémica. También Menon observó en su estudio una mayor eficacia de la adrenalina⁽³⁰⁾.

Klassen⁽³¹⁾ en 1997 publica una actualización del tratamiento broncodilatador en la bronquiolitis, que resumimos en los siguientes puntos:

- El uso de salbutamol en aerosol mejora de forma aguda los scores clínicos, pero no disminuye el número de ingresos ni la duración de la hospitalización.

- La utilización de adrenalina en aerosol, mejora no sólo los scores clínicos, sino que también disminuye el tiempo de estancia en los servicios de Urgencias y el número de ingresos por bronquiolitis.

Corticoides

La utilización de corticoides en la bronquiolitis es un tema controvertido, tanto se aplique por vía sistémica, como por vía inhalatoria. Se han realizado múltiples estudios, tan sólo Tal et al.⁽³²⁾ en 1983 demostraron efectos beneficiosos (alta precoz hospitalaria) en un grupo pequeño tratado con corticoides (y salbutamol).

La dosis de dexametasona oral administrada no parece influir en la evolución, como se demuestra en el estudio de Klassen⁽³³⁾, donde asocia al salbutamol inhalado, dexametasona a 0,3 y 0,5 mg/kg/día.

En un estudio publicado por Roosevelt⁽³⁴⁾ se administra dexametasona a 1 mg/kg/día i.v. durante 3 días vs placebo a niños menores de 12 meses sin otros factores de riesgo, con un primer episodio de dificultad respiratoria que fueron diagnosticados de bronquiolitis. No se objetivaron diferencias en el tiempo de resolución entre ambos grupos y concluye que, para niños previamente sanos, con bronquiolitis los corticoides no son efectivos y no deberían ser prescritos.

Por lo tanto, no hay evidencias que apoyen la utilización de dexametasona u otros corticoides en el tratamiento de la bronquiolitis⁽³¹⁾.

Inmunoglobulinas

La justificación del tratamiento con inmunoglobulinas (IG) parenterales reside en hallazgos experimentales que sugieren, que la presencia de alto título de anticuerpos neutralizantes en suero de animales y niños antes de la infección por VRS es relativamente protector para el desarrollo de enfermedad producida por VRS.

Se han publicado diversos estudios sobre la utilización de la IG i.v. como tratamiento para niños con VRS. En uno de ellos, Hemming⁽³⁵⁾ objetiva un aumento de la saturación de oxígeno en 24 horas y una desaparición más rápida del virus en exudado nasal, pero no encuentra diferencias en la duración de la hospitalización.

Rodríguez⁽³⁶⁾ hace su estudio en lactantes de alto riesgo con enfermedad grave de vías respiratorias bajas por VRS, utilizando al azar IG VRS o un placebo (albúmina). No objetiva diferencias significativas en la duración de hospitalización, duración de estancia en CIP, ventilación mecánica o necesidad de suplementos de oxígeno. No se observaron efectos adversos en su administración. Concluye por tanto, que las IG no son eficaces como tratamiento en niños de alto riesgo afectados por infecciones graves de vías respiratorias bajas por VRS.

Terapia combinada

- 1) Ribavirina en aerosol e IG i.v. En un estudio prospectivo realizado en adultos receptores de TMO con neumonía por VRS, el diagnóstico precoz y la terapia combinada (ribavirina más IG i.v.) se asocia a una evolución favorable⁽³⁷⁾.

- 2) IG i.v. y corticoides sistémicos. Rodríguez hace esta propuesta en lactantes de alto riesgo como una posibilidad a valorar⁽³⁷⁾. Sin embargo, no hay estudios clínicos con este tratamiento.

Profilaxis

Vacunas

En la década de los sesenta se utilizó una vacuna con virus inactivos con formol y precipitados por aluminio que supuso un fracaso, puesto que los niños que la recibieron desarrollaron al contagiarse por VRS, una forma más grave de la enfermedad.

En el momento actual⁽³⁸⁾ se están desarrollando nuevas vacunas, una con virus nuevos atenuados adaptados al frío o sensibles a la temperatura; y otra con subunidades de proteínas obtenidas por técnica de ADN recombinante.

La problemática que se mantiene en relación al desarrollo de vacunas para el VRS se debe a que la infección por VRS, la inmunidad natural no es duradera, pues se sabe que aparecen reinfecciones por VRS en adultos y niños. Además, los lactantes de corta edad responden mal a las proteínas glicosiladas, como las que hay en las vacunas hasta ahora desarrolladas frente al VRS^(6,38).

Inmunoglobulinas

Los estudios sobre la administración de inmunoglobulinas profilácticas se inician con Meissner⁽³⁹⁾ que observó una menor gravedad en la infección por VRS (objetivada como menor duración de hospitalización) en el grupo de niños que recibió IG estándar comparada con el grupo de niños que recibieron placebo. No obstante, el número de infecciones fue igual en ambos grupos. Este autor concluye que el tratamiento es seguro, pero el número de anticuerpos fue insuficiente para proteger contra la infección.

Posteriormente se realizaron nuevos estudios para conseguir IG con altos títulos de anticuerpos neutralizantes del VRS. Groothuis⁽⁴⁰⁾ con este tipo de IG realizó un estudio multicéntrico con lactantes menores de 48 meses (prematuros menores de 6 meses, cardiopatas y niños con displasia broncopulmonar) y demostró que la administración de infusiones mensuales de altas dosis, produce una menor incidencia de enfermedad y una menor severidad de la misma. Utilizó una IG i.v. enriquecida en anticuerpos frente a VRS (IGIV-VRS; RespiGamR), administrando 750 mg/kg, y comparó este grupo con el grupo que recibió IG a dosis bajas (150 mg/kg) y con los controles que recibieron placebo. Demostró un efecto protector significativo en la frecuencia de ingreso asociada a VRS, menos días de hospitalización y menor número de días de ingreso en CIP que en los otros 2 grupos.

Analizamos los distintos grupos de riesgo por separado, debido a los distintos resultados obtenidos en el empleo profiláctico de IGIV-VRS, según la patología de base:

Pacientes con antecedentes de prematuridad y/o DBP:

El grupo Prevent⁽⁴¹⁾ realizó un estudio aleatorizado doble ciego en niños menores de 6 meses de edad, con antecedentes de prematuridad, y en niños con displasia broncopulmonar, que precisaron oxigenoterapia en los últimos seis meses (con edad inferior a los dos años). Se administró IGIV-VRS a altas dosis, para determinar la seguridad y eficacia de la profilaxis con IGIV-

VRS. Se comparó con un grupo control de iguales características a los que se administró placebo. Los pacientes del grupo tratado tuvieron una disminución significativa en la incidencia de infección por VRS, así como en los días de hospitalización, comparado con el grupo placebo. Además, se objetivó una disminución del número de días de hospitalización por otras enfermedades respiratorias. Este último hallazgo podría estar en relación con prevención de secuelas de infección por VRS o quizás por un efecto protector de los anticuerpos anti VRS frente a otras infecciones.

Basándose en estos datos, la FDA aprobó en enero del 96 el uso de IGIV-VRS para prevenir la enfermedad grave por VRS en niños menores de 24 meses con displasia broncopulmonar o historia de prematuridad.

Pacientes con cardiopatías congénitas:

Groothuis observó un mayor número de fallecimientos de causa desconocida en los receptores de IGIV-VRS que sufrían una cardiopatía congénita⁽⁴⁰⁾. Por otra parte, en el estudio de Simoes⁽⁴²⁾, se comprueba un menor porcentaje de ingresos, y menos días de hospitalización en pacientes con cardiopatías acianóticas tratados con IGIV-VRS. Sin embargo, los pacientes con cardiopatías cianógenas tratados con IGIV-VRS presentaron un mayor porcentaje de hospitalizaciones. Así mismo, los autores objetivan un mayor porcentaje de complicaciones quirúrgicas en este último grupo. Por tanto, la administración de IGIV-VRS en pacientes cardiopatas, no parece indicada en el momento actual.

En resumen, todavía se están desarrollando las normas para el uso profiláctico de IGIV-VRS en los lactantes en situaciones de riesgo de sufrir infecciones graves por VRS, existiendo considerables controversias con respecto a sus indicaciones específicas. Estudios recientes⁽⁴³⁾ comprueban que la duración y complejidad de hospitalización fue máxima en lactantes con cardiopatías o neumopatías crónicas, intermedia en prematuros y mínima en niños sin factores de riesgo conocidos. Basándose en estos datos se han publicado una serie de recomendaciones a la hora de considerar la profilaxis con IGIV-VRS^(38,44,45), que referimos a continuación:

- Lactantes y niños menores de 2 años de edad con displasia broncopulmonar, sobre todo aquéllos con oxígeno en época reciente (últimos seis meses), ya que parece que el riesgo de enfermedad severa permanece aumentando tanto tiempo como el daño pulmonar requiera oxígeno suplementario⁽⁴⁵⁾.

- Lactantes con historia de prematuridad, sobre todo si se hallan presentes otros factores de riesgo de contraer infección por VRS (parto múltiple, alta de la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante la época epidémica del VRS, exposición al humo de tabaco, hacinamiento o hermanos que asistan a la escuela) con edad gestacional menor o igual a 28 semanas y edad cronológica menor de 12 meses en el momento de comienzo de la epidemia, y con edad gestacional de 29 a 32 semanas y edad cronológica menor de 6 meses en el mismo momento.

- No aprobada en pacientes con cardiopatías congénitas y no debe utilizarse en cardiopatías congénitas cianosantes.

- Niños con inmunodeficiencias graves, que reciban IGIV mensual, se podría considerar la posibilidad de sustituirla por IGIV-VRS en temporada epidémica.

- En caso de brote intrahospitalario no se ha demostrado de forma concluyente la eficacia de la profilaxis, sin embargo, hay estudios⁽⁴⁴⁾ en los que se recomienda su uso.

- Debe iniciarse antes de que comience la temporada epidémica y finalizar con dicha temporada.

- Los pacientes que reciban IGIV-VRS deben retrasar la vacunación frente a sarampión, rubéola y parotiditis (y varicela, si estuviese indicada) 9 meses después de la última dosis.

Una vez probada la eficacia de la administración profiláctica de IGIV-VRS, permanece el interrogante de la falta de efectividad de dicha inmunoglobulina en el tratamiento de la enfermedad por VRS. La explicación sugerida por Prober⁽⁴⁶⁾ se basa en que cuando el lactante tiene síntomas, el virus ya a penetrado en las células epiteliales respiratorias y escapa de la inmunidad humoral; por el contrario, la administración profiláctica de IGIV-VRS antes de que se inicie la enfermedad neutralizaría el virus previo a que entre en la célula y progrese la enfermedad.

En cualquier caso, debe recordarse que la mayor parte de los niños hospitalizados por VRS son lactantes previamente sanos. Por tanto, es improbable que el empleo de IGIV-VRS en niños de alto riesgo reduzca de modo espectacular el número de ingresos atribuidos al VRS. No obstante, los niños en situación de alto riesgo, tiene una repercusión económica desproporcionadamente elevada debido a la mayor gravedad de la enfermedad y a la complejidad de los cuidados requeridos en estos grupos; en ellos, la inmunoprofilaxis pasiva probablemente tenga una repercusión médica y mejore su calidad de vida⁽⁶⁾.

Anticuerpos monoclonales

Actualmente se ha despertado un gran interés sobre el empleo de anticuerpos monoclonales en la profilaxis frente a la enfermedad por VRS. Los anticuerpos monoclonales están dirigidos frente a la glicoproteína F, que muestra una menor variabilidad entre las distintas cepas de VRS a lo largo del tiempo. El interés en la creación de anticuerpos monoclonales como una forma de profilaxis⁽⁶⁾, se debe también a la posibilidad de su administración intramuscular, en lugar de intravenosa.

Durante la estación 1995-1996 se realizó un estudio empleando profilácticamente anticuerpos de IG G monoclonales humanizados, en el que no se demostraron resultados favorables (datos no publicados).

En este momento se encuentra en marcha un segundo estudio profiláctico, que está siendo realizado por la compañía MedImmune, Inc. que incluye a 1.500 niños de alto riesgo (menores de 6 meses con historia de prematuridad de menor/igual a 35 semanas de edad gestacional o menores de 24 meses con displasia broncopulmonar). Estos niños recibieron 15 mg/kg de MEDI-493 (n=1.002) o placebo (n=500) por vía intramuscular una vez al mes, cinco dosis durante la época epidémica. El MEDI-493 es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la proteína F de la superficie del VRS que es necesaria para que

el virus infecte las células. Los resultados preliminares parecen indicar que MEDI-493 redujo la incidencia de hospitalización asociada a VRS en un 55%. Como ya hemos referido la ventaja de este fármaco estaría en su administración por vía intramuscular con lo que disminuirían los costes e inconvenientes derivados de la administración intravenosa del RespiGam®.

En resumen, se puede decir que en la bronquiolitis, todavía no se ha encontrado la terapéutica óptima, por lo que ante un lactante con infección activa, sólo se pueden utilizar medidas de tipo sintomático, entre las cuales sólo hay unanimidad en la utilización de oxigenoterapia, humedad ambiental, y fisioterapia. Los broncodilatadores inhalados mejoran de forma aguda la situación clínica, la adrenalina demuestra en la actualidad mejores resultados que el salbutamol. El tratamiento con corticoides no ha demostrado ser eficaz. El tratamiento etiológico con ribavirina está cada vez más controvertido.

En la actualidad, la prevención de la enfermedad en pacientes de alto riesgo seleccionados, es la opción que parece más eficaz, ya sea con administración de inmunoglobulinas o, si se confirman los últimos estudios, con anticuerpos monoclonales.

De todas formas, lo más importante para intentar evitar la enfermedad, son las medidas de tipo ambiental, como evitar la exposición al humo del tabaco y a los ambientes contagiosos, aunque esto no es siempre lo más fácil...

Bibliografía

- 1 Holberg CJ, Wright AL, Martínez 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.
- 2 Green M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER. Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989; **8**:601-605.
- 3 Kimpen J. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis. Hope and despair. En: Tibboel E, van der Voort E. Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Vol 25. Berlín: Springer, 1996: 354-361.
- 4 Groothuis JR, Gutiérrez KM, Laver BA. Respiratory syncytial virus infection in children with broncopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988; **82**:199-203.
- 5 Mac Donald EN, 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.
- 6 Cody Meissner M, Groothuis J.R. Inmunoprofilaxis y control de la enfermedad por VRS. *Pediatrics* (ed. esp) 1997; **44**:2:77-80.
- 7 Lamprecht CL, Krause HE, Mufson MA. Role of maternal antibody in pneumonia and bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1976; **134**:211-217.
- 8 Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; **140**:543-546.
- 9 Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, Denny FW. Respiratory syncytial virus infection, reinfections, and immunity: a prospective longitudinal study in young infants. *N Engl J Med* 1979; **300**: 530-534.
- 10 Wang EEL, Law BJ, Robinson JL et al. PICNIC study of the role of age and respiratory syncytial virus neutralizing antibody on RSV illness in patients with underlying heart or lung disease. *Pediatrics* 1997; **99**. URL: <http://www.pediatr.ics.org/cgi/content/full/99/3/e9>.

- 11 Martínez Carrasco C. Bronquiolitis. En: Ruza F. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. Madrid: Norma, 1994: 458-463.
- 12 Hall CB, Mc Bride JT, Walsh EE et al. Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection. *N England J Med* 1983; **308**:1443-1447.
- 13 Taber LH, Knight V, Gilbert BE et al. Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatrics* 1983; **72**:613-618.
- 14 Hall CB, Mc Bride JT, Gale CL, Hildreth SW, Schnabel KC. Ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in infants with underlying cardiopulmonary disease. *JAMA* 1985; **254**:3047-3051
- 15 Committee on Infectious Diseases. Ribavirin therapy of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 1987; **79**:475-478.
- 16 Wheeler JG, Wofford J, Turner RB. Historical cohort evaluation in ribavirin efficacy in respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis* 1993; **12**:209-213.
- 17 Law B, Wang EEL, Mc Donald et al. Does ribavirin impact on the hospital course of children with respiratory syncytial virus infection? An analysis using the PICNIC RSV database, *Pediatrics* 1997; **99**. URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/99/3/e7>.
- 18 Colinas J, Rodríguez C, Gómez P. Bronquiolitis . Revisión de 153 casos y estudio comparativo del tratamiento con ribavirina. *An Esp Pediatr* 1997; **46**:143-147.
- 19 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. *N England J Med* 1991; **325**:24-29.
- 20 Meert KL, Sarnaik AP, Gelmini MJ, Lieh-Lai MW. Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1994; **22**:566-572.
- 21 Moler FW, Steinhart CM, Ohmit SE, Stidham CL. The Pediatric Critical Care Study Group. Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. *J Pediatr* 1996; **128**:422-428.
- 22 Committee on Infectious Diseases. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 1996; **97**:137-140.
- 23 Stokes GM, Milner AD, Hodges IGC, Henry RL, Elphick MC. Nebulized therapy in acute severe bronchiolitis in infancy. *Arch Dis Child* 1983; **58**:279-283.
- 24 Hughes DM, Le Souef PN, Landau Li. Effect of salbutamol on respiratory mechanics in bronchiolitis. *Pediatr Res* 1987; **22**:83-86.
- 25 Gadowski AM, Lichstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994; **93**:907-912.
- 26 Schuh S, Johnson D, Canny G et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1990: 920-923.
- 27 Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, Mc Dowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991; **118**:807-811.
- 28 González Pérez-Yarza E, Ruiz Benito A, Gárate Aranzadi J et al. 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.
- 29 Sánchez I, De Koster J, Powell RE, et al. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993; **122**:145.
- 30 Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine to salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; **126**:1004.
- 31 Klassen TP. Recent Advances in the treatment of bronchiolitis and laryngitis. *Pediatr Clin North Am* 1997; **44**:249-261.
- 32 Tal A, Babilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezins in infants. *Pediatrics* 1983; **71**:13-18.
- 33 Klassen TP, Sutcliffe T et al. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1996; **131**:243.
- 34 Roosvelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz R, Listerick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Lancet* 1996; **348**:292-295.
- 35 Hemming VG, Rodríguez W, Kim HW et al. Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infections in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemoter* 1987; **31**:1882-1886.
- 36 Rodríguez WJ, Gruber W, Welliver RC et al. Respiratory syncytial virus infection in infants and children at high risk for severe RSV infections. *Pediatrics* 1997; **99**:454-461.
- 37 Whimby E, Champlin RE, England JA, Mirza NQ et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 1995; **16**:393-399.
- 38 Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Indicaciones para el uso de Inmunoglobulina IV específica para VRS. *Pediatrics* (ed esp) 1997; **43**:287-293.
- 39 Meissner HC, Fulton DR, Groothuis JR et al. Controlled trial to evaluate protection of high-risk infants against respiratory syncytial virus disease by using standard intravenous immune globulin. *Antimicrob Agents Chemoter* 1993; **37**:1655-1658.
- 40 Groothuis JR, Simoes EAF, Levin JJ et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med* 1993; **329**:1524-1530.
- 41 The PREVENT study group. Reduction of Respiratory syncytial virus hospitalization among premature and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; **99**:93-99.
- 42 Simoes EAF, Sondheimer HM, Meissner HC, Welliver RC, Groothuis JR and the RSVIG Cardiac study group. Respiratory syncytial virus immunoglobulin as prophylaxis against respiratory syncytial virus in children with congenital heart disease. *Pediatr Res* 1996; **39**:113A (abstract 662).
- 43 Wang EEL, Law B, Stephens D, members of the PICNIC . PICNIC prospective study of risk factors with respiratory syncytial viral lower tract infection. *J Pediatr* 1995; **126**:212-219.
- 44 Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, Fulton DR, Rodríguez W, Groothuis JR. Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: consensus opinion on the role of immunoprophylaxis with respiratory syncytial virus hyperimmune globulin: *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**:1059-1068.
- 45 Groothuis JR, Simoes EAF, Hemming VG. RSVIG Study Group. Respiratory Syncytial Virus (RSV) infection in preterm infants and the protective effects of RSV immune globulin (RSVIG). *Pediatrics* 1995; **95**:463-467.
- 46 Prober CG, Wang EEL. Reducción de la morbilidad de las infecciones de las vías respiratorias bajas por el VRS: todavía sin respuesta. *Pediatrics* (ed esp) 1997; **43**:147-150.