

0682 186



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“BRONQUIOLITIS Y VARIABILIDAD EN SU TRATAMIENTO EN  
SALA DE URGENCIAS”**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

TRABAJO DE FIN DE CURSO  
QUE PRESENTA EL

**DR. AUGUSTO MONGE CIUDAD**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN



México, DF

**ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“BRONQUIOLITIS  
Y  
VARIABILIDAD EN SU TRATAMIENTO  
EN SALA DE URGENCIAS”**



---

**Dr José N. Reynés Manzur**  
**Director de Enseñanza**



---

**Dra. Mirella Vázquez Rivera**  
**Jefa del Departamento de**  
**Enseñanza de Pre y Postgrado**



---

**Dr. José G. Huerta López**  
**Profesor titular del Curso**



---

**Dr. Alvaro Pedroza Meléndez**  
**Adscrito al Servicio de Alergia**  
**Tutor del trabajo de Investigación**

### **Agradecimientos :**

- Especialmente a mi familia esposa e hijos que me apoyaron incondicionalmente en esta nueva especialidad que nos costo lejanía y tiempo pero aprendimos a crecer todos en familia a nuestra manera y persistimos unidos en el amor.

-A mi padre que tanto amo y a mi madre que con su especial forma de ser me enseñó a sobrevivir en lo adverso y con recursos escasos en cualquier lugar del mundo.

- Al Dr José G, Huerta López por creer en mí siempre y enriquecer mi alma con sus sabios consejos diarios que hasta ahora aplico en mi vida diaria.

-Al Dr Alvaro Pedroza M. que me animo a terminar este trabajo y me guió hasta su aprobación final agradezco realmente su amistad incondicional.

-Al Dr Renato Berrón ; Por sus enseñanzas, amistad y buen carácter alegre ser único irremplazable

- A México por darme esta nueva oportunidad de seguir aprendiendo a través de sus Institutos Nacionales ejemplo a seguir por nuestros pueblos latinoamericanos.

- A Perú por darme la vida en sus tierras milenarias y heredar su carácter alegre mezclado con lucha y nostalgia que me empujaron a realizarme estos 25 años fuera de mi patria.

-A mis Hermanas separadas por las circunstancias de la guerra civil peruana al igual que muchos compatriotas que sufrimos en el exilio.

-A Dios y a la Virgen de Guadalupe que cuidaron de mi y de mi familia cuando mas los necesite, realmente estamos al servicio de los niños de mundo,

- A mi Jetta Rojo 1995 que con los 250,000 Km de carretera federal me transportó diario desde Cuernavaca sin ningún percance sin dejarme nunca en el camino.

- A mi perseverancia , salud y energía que fueron capaces de culminar con esta nueva especialidad que engrandeció mi manera de visualizar la pediatría.

A la Sra. Conchita que cuido de mis hijos mientras avanzábamos académicamente realmente la vamos a extrañar .

**Dios los Bendiga Eternamente**

## INDICE :

<b>Introducción</b> .....	pag.5
<b>Etiología y Diagnóstico Diferencial</b> .....	pag.7
<b>Virus Sincitial Respiratorio(VSR) :</b>	
-Generalidades.....	pag. 8
-Clasificación y Estructura.....	pag. 8
-Aspectos Epidemiológicos.....	pag. 9
-Presentación Clínica.....	pag.10
-Patogénesis :	
Daño histológico y Activación Inmunológica.....	pag.11
-Complicaciones y Epidemiología.....	pag. 13
-Inmunidad.....	pag. 15
-Profilaxis con Inmunoglobulina y Palavizumab.....	pag. 15
-Tratamiento con Rivabirina.....	pag. 18
<b>Virus Parainfluenza e Influenza</b> .....	pag. 20
<b>Variabilidad en el Tratamiento de la Bronquiolitis</b>	
-Broncodilatadores Beta y Alfa Adrenergicos.....	pag.21
-Uso de Bromuro de Ipatropio solo ó Combinado.....	pag.23.
-Adrenalina y Epinefrina Racémica.....	pag.23
-Uso Esteroides Sistémicos y Nebulizados.....	pag.25
-Solución Hipertónica al 3% Nebulizada.....	pag.28
<b>Relación de la Bronquiolitis con el Asma y Fenómenos de Hiperreactividad Bronquial</b> .....	pag.28
<b>Diferencias de Ingreso/Egreso y tratamientos por distintos Grupos de atención primaria</b> .....	pag.30
<b>Guías para el tratamiento de la Bronquiolitis</b> .....	pag. 31
<b>Resultado de la Aplicación de las Guías</b> .....	pag. 33
<b>Revisión de Biblioteca Cochrane 2006</b> .....	pag 34
<b>Bibliografía</b> .....	pag 42

**Bronquiolitis**  
y  
**Variabilidad en su Tratamiento en Sala de Urgencias**

Autor : Dr. Augusto Monge Ciudad

Tutor : Dr. Álvaro Pedroza Meléndez

Profesor del Curso: Dr. José Guadalupe Huerta López.

**Introducción**

El diagnóstico de Bronquiolitis es una entidad patológica infecciosa e inflamatoria común en sala de urgencias que compromete a la población infantil mayormente menor de 1 año y es causada por agentes virales principalmente Virus Sincitial respiratorio A y B (VSR), Parainfluenza 1,2,3 e Influenza virus A y C<sup>(1)</sup>, con una importante morbo-mortalidad que conlleva a múltiples tratamientos basados en experiencia clínica personal ó de cada servicio hospitalario aumentando consecuentemente la estancia hospitalaria <sup>(2,3)</sup>, desperdicio de recursos económicos, angustia de los familiares y hasta la mortalidad de estos pacientes.

El pico de incidencia es entre los meses de Noviembre a Mayo incluyendo estaciones de Otoño y Invierno incrementado el número de pacientes que ingresan y requieren tratamiento inhalado, estancia prolongada, hospitalización y aumento de gastos económicos de los recursos del hospital<sup>(1,3)</sup>.

Este incremento en gastos de recursos esta basado principalmente en aumento en el uso de : Oxígeno, Salbutamol, Bromuro de Ipatropio, Combivent ( Bromuro de Ipatropio mas Salbutamo)l, Esteroides sistémicos., Esteroides inhalados como la Budesonida, antibióticos e incremento en exámenes de laboratorio, estudios radiográficos e insumos múltiples que según la literatura mundial actual reporta su uso altamente controversial.<sup>(4,5,6,7,8,9)</sup>

Desde 1998 existen en la Unión Americana guías establecidas pero no obligatorias para el manejo de las bronquiolitis en sala de urgencias y criterios de egreso habiendo logrado estas una reducción en el uso de inhaloterapia, esteroides, estudios de gabinete, estancia hospitalaria y consecuentemente disminución en los gastos en recursos económicos.<sup>(10,11)</sup>

Estas guías fueron creadas para disminuir el mal uso de B2 adrenergicos, esteroides y broncodilatadores por parte de los médicos urgenciólogos, pediatras y de primer contacto que en su formación profesional y en su criterio clínico inicial interpretaban que las sibilancias a la auscultación de estos niños eran debido a espasmo del músculo liso bronquial y su similitud a la clínica del asma ó inicios de la misma<sup>(10)</sup>.

En múltiples estudios se ha demostrado que se requieren de 2 a 8 días de incubación del virus para la primera manifestación clínica de dificultad respiratoria de bronquiolitis y su característica histológica principal es la inflamación y edema del epitelio de las vías respiratorias pequeñas con aumento en la secreción de moco y obstrucción del flujo de aire de las mismas produciendo sobredistención pulmonar, atelectacias y sibilancias al paso del aire con áreas de bronconeumonía e infiltración intersticial difusa que conlleva al bloqueo alveolar difuso y en ocasiones mortal. Se refiere que la resolución ó

restauración de los síntomas e inflamación generalizada requiere aproximadamente de 8 semanas aproximadamente como evolución natural de la enfermedad<sup>(1,12)</sup>

Esta inflamación se encuentra mediada por proteínas pro-inflamatorias, citocinas, moléculas de adhesión, macrófagos, eosinófilos y fibroblastos que llevan a remodelación de la vía aérea y consecuentemente a hiperreactividad bronquial, aumento de la sensibilización a alérgenos ambientales, asma y repetición de cuadros similares que han suscitado múltiples trabajos de autores.<sup>(12,13,14)</sup>

Por lo anterior la fisiopatología inicial de la bronquiolitis es más un proceso inflamatorio/obstructivo de la vía aérea que una broncostricción del músculo liso por lo que el uso de broncodilatadores no tendrían ninguna razón terapéutica en el tratamiento inicial al igual que los esteroides sistémicos que en múltiples estudios doble ciego placebo control no se reportó significancia clínica en su uso comparado con placebo en la etapa inicial del tratamiento.<sup>(15,16,17,18)</sup>

Pero por lo contrario muchos estudios sí apoyan el uso de esteroides sistémicos e inhalados por periodos prolongados por haberse notado su relación directa en pacientes atópicos que tuvieron bronquiolitis en su primer año de vida con cuadros subsecuentes de asma clínica en los siguientes años de la vida.<sup>(19,20,21)</sup>

Algunos estudios en la literatura refieren que únicamente se requiere en etapas iniciales del proceso inflamatorio medidas generales como: hidratación del paciente, oxigenoterapia, cuidados generales, nutrición y monitorización del paciente hasta disminuir la dificultad respiratoria, aumentar la distensibilidad, seguridad de los familiares y lograr alimentación por la vía enteral hasta su egreso a tratamiento ambulatorio base de las nuevas guías de tratamiento de esta patología<sup>(22,23)</sup>

Otros estudios apoyan además de lo anterior el uso de epinefrina racémica ó su equivalencia con adrenalina por vía inhalada al repercutir su efecto en las horas de estancia y brevedad en su egreso hospitalario.<sup>(24,25,26,27)</sup>

Por lo que primero nos toca en cada unidad de trabajo y recepción de estos niños investigar las modalidades terapéuticas y variabilidad en su dosificación comparativamente con las dosis convencionales para posteriormente aplicar guías simplificadas con el fin de aplicar la medicina basada en evidencia motivo de este trabajo.

### Etiología, Diagnóstico y Diagnóstico diferencial:

Considero de suma importancia para este trabajo hacer una reseña de la etiología de las infecciones virales del tracto respiratorio inferior.

Se estima que más de 3 a 5 millones de niños muere anualmente como resultado de infecciones agudas del tracto respiratorio inferior.(ITI) Las infecciones virales contribuyen grandemente en el índice de mortalidad y morbilidad directamente ó indirectamente.

Un dilema clínico común es decidir cuando utilizar antibióticos en caso de una sobreinfección bacteriana u otras modalidades terapéuticas, es por eso que a pesar de conocer su etiología viral a aumentado el uso de antibióticos y consecuentemente la resistencia bacteriana de muchos organismos por la corriente de muchos grupos de multitratar a estos paciente desde su inicio.

En la actualidad se puede llegar desde el inicio al agente etiológico basado en una buen interrogatorio clínico, exploración física y métodos de diagnóstico viral específico tratando de orientar a un tratamiento viral inmediato reduciendo la morbo-mortalidad.

El término clínico de infección del tracto respiratorio inferior está definido como la presencia a la auscultación de a Estertores, crepitantes ó sibilancias aunado a las imágenes radiológicas de infiltrados ó áreas de condensación en la radiografía de tórax.

Estadísticamente se ha visto que el 60% de las ITI son de etiología viral ver Esquema número (1 ). pero la preocupación general es cuando se trate infecciones bacterianas estas sean primarias ó como complicaciones de una ITI viral previa. Las bacterias mas frecuentemente comprometidas son *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus* en ese orden.

Los lineamientos que nos podrían hacer pensar en un cambio de agente a etiología bacteriana serían :

Cambio de la sintomatología en las siguientes horas, fiebre persistente, estado tóxico, consolidación del parénquima pulmonar en la radiografía de tórax, derrame pleural, cambios en la biometría hemática como leucocitosis arriba de 20,000 cels/mm<sup>3</sup>, ó bandas arriba de 2000 cels/mm<sup>3</sup> lo que podría sugerir sobreinfección bacteriana. Aunque los virus pueden dar fiebres altas y leucocitosis con desviación izquierda en algunas ocasiones.

Otros agentes no virales de ITI son : *Chlamydia trachomatis, C.pneumonie, Micoplasma pneumoniae, M.tuberculosis, Pneumocystis carinii* que tendríamos que tener en cuenta entre los diagnóstico diferenciales comunes de ITI

Dada la incidencia de la etiología viral en las ITI nos obliga a pensar en estos agentes con mas frecuencia en niños menores de 5 años como serían : Virus sincitial respiratorio (VSR);parainfluenza virus 1,2 y 3;influenza virus A y B y adenovirus como los mas frecuentes pero cabe mencionar algunos otros que juegan un papel importante en las ITI siendo : Rhinovirus, coronavirus humano (HCVs),influenza virus tipo C y parainfluenza tipo 4, Epstein-Barr virus (EBV),**cytomegalovirus(CMV), herpesvirus-6 Humano(HHV-6)** causando estos últimos 3 una gran morbo-mortalidad en pacientes inmunodeprimidos.

Iniciaremos con la descripción de los agentes virales mas frecuentes para relacionar posteriormente la clínica de la bronquiolitis y su presentación con cada germen específico:

### VIRUS SINCIETIAL RESPIRATORIO (VSR):

#### **Generalidades:**

Es el responsable de la mayoría de ITI al menos 60% de los casos severos en niños menores de 5 años de edad. Siendo su pico de incidencia entre los meses de Octubre a Abril de cada año afectando mayormente a la población infantil menor de 2 años de edad; se estima de 5 de cada 1000 afectados se hospitaliza por VSR en su primer año de vida. De estos el 8 % requiere intubación y ventilación mecánica. El índice de mortalidad en los pacientes hospitalizados se estima entre 0.5% al 1.5% pero aumenta hasta un 3.5% entre los pacientes que tienen alguna patología agregada como problemas cardiacos ó enfermedad pulmonar crónica, hasta el 15% en niños con cáncer y quimioterapia y 40% en los que tienen alguna inmunodeficiencia. Se calcula que el 68 % de niños ya tuvo enfermedad clínica o subclínica en el primer año de vida ó al menos el 50% de niños tuvo experiencia con VRS en sus 2 primeros años de vida. Se refiere que la inmunidad adquirida de tipo natural es imperfecta por lo que existe un alto índice de re-infección en algunos pacientes siendo sus consecuencias aún mas graves que en el primer evento cosa que no sucede con una tercera re-infección que la severidad esta reducida.; esto debido a la posibilidad de variantes antigénicas del VSR. Entre sus grupos A y B y variantes de sus subgrupos descritas. En general el grupo A aparece asociado a mayor severidad e la enfermedad.

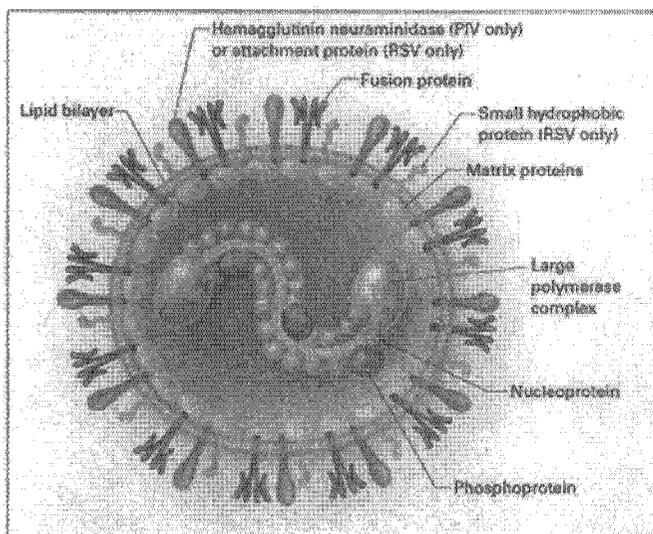


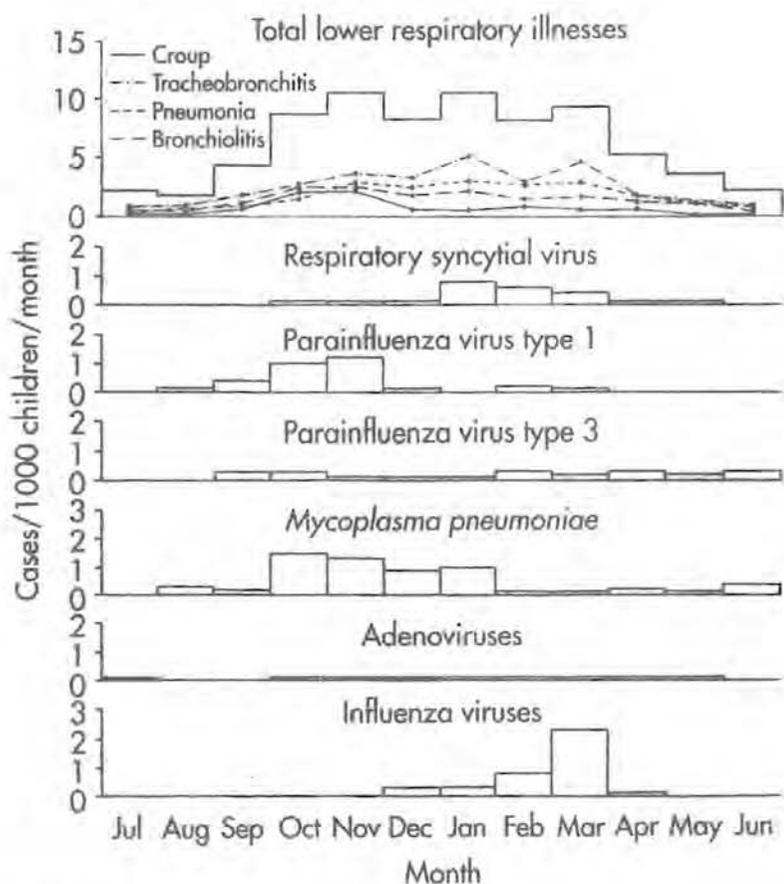
Fig ( 1)  
Estructura  
del VSR

#### **Clasificación y Estructura:**

El VSR y los virus de la parainfluenza tienen muchas similitudes en su estructura, patogenicidad y presentación epidemiológica / clínica.

Ambos son virus RNA de la familia de los Paramyxoviridae con diferencias en sus genomas con respecto a sus proteínas estructuradas y no estructuradas que no

recaeremos en mayor explicación. Mas bien esta envuelto en grandes glicoproteínas que consisten en una fusión de la proteína (F) y una segunda glicoproteína llamada (G) que en el virus de la parainfluenza es llamada hemaglutinina neurominidasa. Existen en el VSR grades grupos A y B que los diferencia la posición de la proteína G. Existen leves diferencias en la proteína F que influyen en las variantes antigénicas en el aspecto de memoria inmunológica.<sup>(31)</sup> Fig (1)

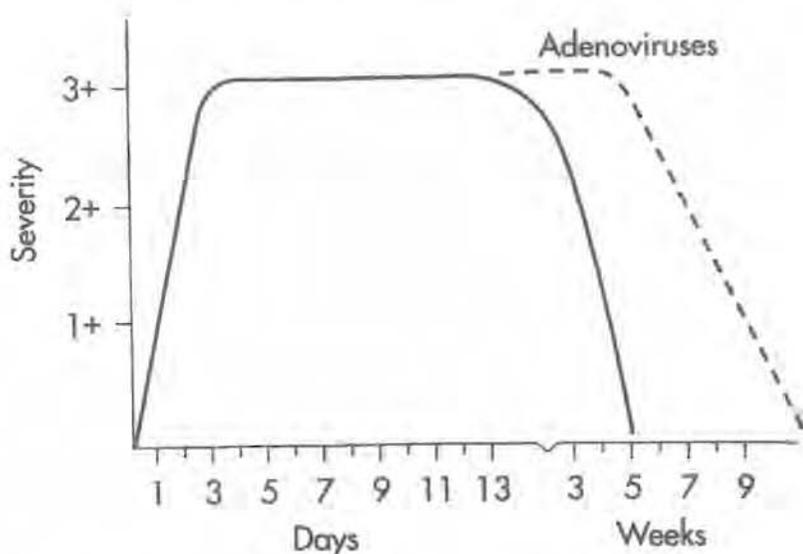


#### Aspectos Epidemiológicos: ( Esquema Número 1 )

En el esquema anterior se evidencian los meses de presentación de las ITI entre los diferentes patógenos tanto virales como otros agentes y los meses de mayor incidencia para cada uno de ellos .Observandose que los picos de mayor incidencia son entre los meses de Noviembre a Mayo en la mayoría de agentes virales.<sup>(32)</sup>

## Presentación Clínica:

Los primeros síntomas son constipación nasal y coriza entre en 1er y 3er día la infección progresa hacia el tracto respiratorio inferior con mucha tos como manifestación clínica predominante y mayormente la enfermedad se expresa como diferentes entidades clínicas según al área de inflamación llamándoseles : Croup, traqueóbronquitis, bronquiolitis, neumonía ó alguna combinación de las anteriores; progresando en intensidad hasta llegar a una meseta de severidad que dura aproximadamente 10 días para posteriormente iniciar una gradual mejoría prolongándose entre 3 a 7 semanas su recuperación del daño endotelial y la hipoxemia secundaria ( Esquema Num. 2). La fiebre puede estar presente ó ausente casi siempre entre 38° a 38.5° C por algunos días .Las manifestaciones pulmonares mas frecuentes son: Datos de dificultad respiratoria, polipnea, retracciones intercostales, atrapamiento de aire, sibilancias espiratorias e inspiratorias principalmente, estertores gruesos y crepitantes en algunas ocasiones.. Las radiografías de tórax muestran sobredistención, infiltrados intersticiales parahiliares, en ocasiones atelectacias hasta colapso lobar especialmente en el lóbulo superior derecho siendo visto hasta en el 26% de los niños hospitalizados. Los datos de laboratorio más frecuentes son: hipoxemia e hipercapnea en los gases arteriales, la cuenta leucocitaria varía en la biometría hemática completa aunque puede ser sugerente si existe desviación izquierda de sobre-infección bacteriana.



### Esquema Número 2 :

Historia natural de las Infecciones de tracto Inferior causada por VSR, parainfluenza y Adenovirus, medido en un esquema de severidad y duración de los síntomas por días y semanas. Se ilustra que la infección por adenovirus es mas severa en ocasiones y mas duradera en la recuperación. En todas las entidades existe una meseta en la severidad de los síntomas con duración variable entre cada una.<sup>(33)</sup>

## Patogénesis:

### **Daño Histológico y activación Inmunológica del VSR :**

La infección por VSR resulta en la pérdida del epitelio ciliar y esfacelación de las células epiteliales del tracto respiratorio inferior, en las imágenes histológicas de pacientes que fallecieron por **Bronquiolitis obliterante** se evidencian tapones de células descamadas, colecciones de polimorfonucleares, infiltrados de linfocitos en la vía aérea y el epitelio adyacente produciendo edema importante y infiltración de células inflamatorias de manera mas importante que en el asma, contribuyendo a tapones de neutrófilos, monocitos y linfocitos y obstrucción secundaria de la vía aérea <sup>(28)</sup>.

Figura Num. ( 3 ). En algunas ocasiones el taponamiento es parcial ocasionando atelectacias segmentarias y sobredistensiones pulmonares llegando en ocasiones hasta fugas de aire.

El VSR se replica en las Células epiteliales de la vía aérea especialmente en segmentos inferiores, secundariamente produce respuesta inflamatoria mononuclear, taponamiento de bronquiolos terminales por moco, debridación celular que esta compuesta de fibrina, residuos materiales de DNA y esto secundariamente produce edema submucoso que es el efecto clínico de presentar sibilancias la bronquiolitis y de la Neumonía Viral. <sup>(29)</sup>

El daño endotelial es producido por citocinas liberadas como (VEGF) ( Vascular endotelial growth factor) que altera directamente la permeabilidad tisular, causando cambios en el epitelio y células intersticiales adyacentes. <sup>(29)</sup>

La bronquiolitis por VSR esta asociada con episodios recurrentes de broncoespasmo esto determinado por la liberación masiva de diferentes mediadores y citocinas derivados de Monocitos y linfocitos estudiados en pacientes durante la fase aguda y de convalecencia durante las siguientes 3 a 4 semanas posterior al inicio de la enfermedad. Se vio con los monocitos liberaron IL-10 y las células T citocinas como INF  $\gamma$  y IL-4 se vio que a producción de IL-10 estuvo incrementada durante la fase aguda de la enfermedad y en los siguientes cuadros de broncoespasmo en los pacientes que desencadenaron asma ó hiperreactividad bronquial que oscilaba entre 20 y hasta 80 % de los casos posterior a cuadros virales subsecuentes e independiente de la atopia individual de cada pacientes. <sup>(30)</sup>.

Se ha visto que la respuesta inicial del VSR es TH1 como efecto inmunológico celular hacia virus pero también tiene el VSR tiene un efecto TH2 produciendo estas células IL-4, IL-5 y IL-13 citocinas de la inmunidad humoral que contribuyen a la sensibilización a antígenos específicos y posteriormente a la inflamación característica del asma alérgica. Se a visto en estudios recientes de LAB ( lavados broncoalveolares) de pacientes con bronquiolitis que los macrófagos alveolares producían citocinas pro-inflamatorias que incluían  $\gamma$ -IFN-1  $\beta$  y TNF-  $\alpha$  además de incrementos de IL-6, IL-8 y IL10 comparados con sujetos control. <sup>(30)</sup>. Por lo que el incremento de IL-10 propicia la supresión de la desviación inmunológica hacia TH1 produciendo desbalance hacia Th2 afectando el ratio IFN-  $\gamma$  / IL-4 disminuyendo la actividad inmune antiviral en las vías respiratorias favoreciendo la sensibilización antigénica específica del huésped.



Fig (3).Bronquiolitis en un Niño con VSR. Se evidencia la infiltración de linfocitos en los bronquiolos terminales y material necrótico obstruyendo la luz bronquial. Además de inicios de regeneración del epitelio bronquial.<sup>(31)</sup>

#### **Complicaciones :**

La principal complicación es la falla pulmonar progresiva, Cor pulmonale , riesgo de sobre infección bacteriana y fugas de aire. Esto se manifiesta como deterioro rápido del patrón respiratorio en la fase de meseta ó recuperación clínica, inicio de periodos de apnea frecuente en 18% de los niños graves principalmente los que tuvieron antecedentes de bajo peso al nacer, apatía, anorexia, irritabilidad y hasta muerte súbita pueden aparecer de un momento a otro dependiendo del daño endotelial e intersticial que causó en VSR.

Otras complicaciones poco frecuentes que se describen son : arritmias cardiacas especialmente taquicardia supraventricular, miocarditis, meningitis aséptica, exantemas maculopapulares entre otras.

#### **Diagnóstico :**

El diagnóstico serológico existe aunque es poco sensible y es retardado por lo que en la práctica es poco usado. El VSR puede ser recuperado del tracto respiratorio superior en los 6 días previos a que aparezca datos clínicos de distress respiratorio y puede ser aislado entre los días (1 a 20) de la enfermedad. En pacientes inmucomprometidos este aislamiento se prolonga hasta 45 días. El cultivo viral de nasofaringe establece el diagnóstico pero tiende a tardar entre 5 a 9 días de incubación por lo que es poco práctico. La detección por inmunofluorescencia del VSR en células exfoliadas del epitelio nasal ó ELISA de las secreciones nasofaríngeas es método diagnóstico ideal del momento por ser rápidos, poco caros y con casi 90% de sensibilidad y especificidad comparados con el cultivos nasofaríngeos los cuales se reservan para los pacientes que los métodos rápidos son negativos.

### Complicaciones de la Enfermedad y Epidemiología :

El VSR causa el 50-90 % de las hospitalizaciones de las bronquiolitis de las cuales 5 a 40% de estas desarrolla bronconeumonía y del 10 al 30% desarrolla una presentación de traqueobronquitis, 30 al 50% desarrolla otitis media aguda, del 40 al 60% desarrolla cuadros de repetición de sibilancias ó recaídas, en los pacientes con inmunodeficiencia es el causante de mortalidad entre el 30-100%. El 69% de los pacientes que sufrieron de VSR presenta reinfección por el mismo virus el primer año de vida y hasta del 83% en segundo año. 40% de los pacientes presentaron bronconeumonía y datos de consolidación en la radiografía de tórax ( Figura Num 4)

**Table 36-5 Annual Deaths from ARIs\***

PATHOGEN	DEATHS
Parainfluenza viruses	5.5%
RSV	7.0%
<i>H. influenzae</i>	11.5%
<i>S. pneumoniae</i>	22.5%

Adapted from Institute of Medicine: *New vaccine development: establishing priorities*, vol 2, *Diseases of importance in developing countries*, Washington, DC, 1986, National Academy Press, pp 46-62.

\*Does not include influenza viruses.

Figura Número Numero 4:

Mortalidad anual en USA , para distintos virus y bacterias evidenciando que aún las bacterias tienen mayor mortalidad sumatoria que ambos virus. Referencia en el cuadro.



Figura Numero 5:

Izquierda: Radiografía de Tórax de un hombre de 62 años con Neumonía por VSR se evidencia infiltrados intersticiales difusos parahiliares, Derecha: hombre de 55 años con Bronconeumonía predominantemente alveolar en lóbulo superior izquierdo.<sup>(33)</sup>

Figura  
6

Numero

**Table 36-4 Relative Case Frequencies of Cases of Respiratory Infections**

CATEGORY	PARAINFLUENZA		<i>H. INFLUENZAE</i>	<i>S. PNEUMONIAE</i>
	VIRUSES	RSV		
Mild	500	300	—	—
Moderate	100	100	—	—
Severe	10	10	7	7
Death	1	1	1	1

Adapted from Institute of Medicine: *New vaccine development: establishing priorities*, vol 2, *Diseases of importance in developing countries*, Washington, DC, 1986, National Academy Press, pp 46-62.

**Figura Numero 6 :** Mortalidad respecto a su etiología y severidad en la Unión Americana, referencia en la misma figura.

#### **Inmunidad :**

La alta tasa de recaídas e infecciones recurrentes habla de la poca respuesta inmune específica contra VSR y Parainfluenza por lo mismo la dificultad en desarrollar una vacuna específica. La inmunidad que se adquiere naturalmente es incompleta y poco duradera aunque existe protección contra el desarrollo de una enfermedad severa posterior a una enfermedad primaria y sus reinfecciones. En 1960 se intento desarrollar una vacuna inactivada en formalina específica contra VSR pero se evidenció que en las reinfecciones naturales aumentaba el índice de hospitalizaciones , severidad de la enfermedad y hasta la muerte producto de una eosinofilia severa pulmonar en las autopsias de estos pacientes por lo cual no progreso su utilización a población abierta.<sup>(31,34,35)</sup> Las personas vacunadas experimentaron una baja cantidad de anticuerpos en mucosas con poca capacidad neutralizante y de fusión al antígeno viral sugiriendo que la inactivación con formalina modificaba la capacidad de los epitopes virales a nivel de sus glicoproteinas G y F. Produciendo en algunas personas una respuesta eosinofílica exagerada que empeoraba el cuadro clínico posterior a un reto natural con el virus.

Actualmente se esta trabajando en lograr una vacuna que aumente los anticuerpos séricos particularmente contra las glicoproteinas F / G y se ha visto que serian del tipo subclase IgG1 y que actúen tanto a nivel neutralizante de mucosas como de replicación del virus en tracto respiratorio inferior. Además que esta vacuna tenga una respuesta

celular efectiva y no exagerada como la anterior que producía eosinofilia y necrosis hemorrágica pulmonar aguda.

Actualmente se está trabajando con sub unidades y fracciones de glicoproteínas F y G, vacunas atenuadas en ves de inactivadas. Estas vacunas de virus vivos atenuados por vía intranasal tiene la ventaja de inducir protección sistémica y a nivel de mucosas, la cual esta siendo trabajada en la atenuación del virus por mutación química repetitiva, congelación, genética reversa e enfriamiento, genética recombinante etc. Tratando de lograr una vacuna efectiva de virus vivos atenuados que prometa una seroconversión efectiva a largo plazo<sup>(31,36,37)</sup>..

### **Profilaxis con Inmunoglobulina y Palivizumab ( Synagis Ross):**

#### **Introducción:**

Una vía efectiva de tratamiento a poblaciones de alto riesgo es aumentar la cantidad de anticuerpos neutralizantes contra las glicoproteínas F y G por vía de administración externa y inmunización materna. La administración de inmunoglobulina conteniendo altas concentraciones y títulos altos de anticuerpos monoclonales F y G contra VSR previene ó disminuye las complicaciones respiratorias severas en poblaciones de alto riesgo. Su administración debe ser mensual de globulina hiperinmune ó anticuerpos monoclonales específicos contra la proteína F ( Palivizumab) en pacientes prematuros ó con enfermedad pulmonar crónica reduciendo su morbo-mortalidad por complicaciones respiratorias severas,;excluyendo a los paciente con cardiopatías congénitas ó complejas en que se a visto que su uso empeora el cuadro clínico.<sup>(31,38)</sup>

**RSV-IGIV :** (RespiGam,Massachussets Public Health Biologic Laboratories, and MedImmune,Inc,Gaithersburg,MD).

La inmunoglobulina específica contra VSR fue aprobada por la FDA en Enero de 1996 para la prevención de infecciones severas del tracto respiratorio inferior por VSR para niños menores de 24 meses con enfermedad pulmonar crónica, antecedente de prematurez ( < de 35 semanas).Las recomendaciones de su uso fueron estipuladas por la academia Americana de pediatría basado en estudios serios que demostraron su eficacia en la profilaxis de VSR grave hasta en un 41% en la disminución de las complicaciones al aplicar RSV-IGIV pero existen desventajas importantes con este producto porque al ser aplicada en pacientes que tenían cardiopatía congénita cianógena estos aumentaron considerablemente su mortalidad; agregado a su alto costo y a su aplicación mensual hacen poco accesible este producto a la población general que la requiere.

**Palavisumab :** Synagis,MedImmune Inc,Gaithersburg,MD)

Desde su publicación oficial para su uso por la Academia Americana de Pediatría para su uso en Recién Nacidos en Pediatrics en 1999<sup>(38)</sup> el uso de anticuerpos monoclonales humanizados contra la glicoproteína F provee de una alternativa de tratamiento para la prevención de enfermedad respiratoria grave por VSR en población de alto riesgo. Este anticuerpo monoclonal humanizado aísla el virus de su receptor de superficie en la célula respiratoria, no es derivado directamente de inmunoglobulina humana por lo que no tiene riesgo de contaminación con enfermedades infecciosas, y su existencia por lotes previene la escasez del producto. Por lo que su uso en pacientes de alto riesgo para la prevención de VSR es actualmente la alternativa más eficaz por el momento.

### **Ventajas y desventajas del Palivisumab vs RSV-IGIV.**

- a) El palivisumab se administra por vía intramuscular mensual a diferencia de la infusión de RSV-IGIV que es por 4 horas de forma endovenosa con riesgo de anafilaxis.
- b) La existencia del Palivisumab esta garantizada a diferencia de la IGIV que requiere de un grupo de donadores activos.
- c) La contaminación con enfermedades infecciosas del Palivizumab no existe a diferencia de las probabilidades de donadores vivos en la IGIV
- d) No se ha registrado aún con el Palivizumab resistencia a algunos serotipos del VSR como en el caso de otras resistencias a anticuerpos monoclonales reportadas en otros usos clínicos.
- e) La desventaja del Palivizumab en paciente con discrasias sanguíneas es que su presentación para administración es solo para uso intramuscular, actualmente esta en proceso una presentación endovenosa.
- f) Se a visto que la administración de VSR-IGIV previene contra otros tipos de virus respiratorios lo que no hace por ser muy específico contra la glicoproteína F el Palivizumab. Siendo esta inmunoprofilaxis efectiva contra influenza virus en pacientes menores de 6 meses que no son candidatos a la vacunación específica.
- g) Ambas están contraindicadas por la FDA para la administración en pacientes con Cardiópata congénita cianógena porque empeora el índice de oxigenación.

### **Administración :**

El palivizumab se administra la preparación del liofilizado intramuscularmente a dosis de 15 mg /kg mensual durante la estación de incidencia del VSR en cada país. La presentación farmacológica es de 100 mg y dura aproximadamente 6 hrs para su aplicación desde la preparación del liofilizado. Por lo que muchos médicos tratantes prefieren aplicárselo a 2 ó mas pacientes prematuros al mismo tiempo de preparación de un liofilizado.

La RSV-IGIV se administra de manera endovenosa a dosis de 750 mg/kg una vez al mes durante la estación del VSR.

### **Coadministración con otras Vacunas:**

El Palivizumab no interfiere con la aplicación de otras vacunas por el contrario la aplicación de RSV-IGIV se tiene que derivar la aplicación de MMR ( Sarampión Paperas y Rubéola) y Varicela por lo mneos 9 meses después de la administración de la IGIV para lograr seroconversión específica e eficaz. No se avisto interferencia de la RSV-IGIV con la Hepatitis B , DPT celular ó acelular, *Haemophilus Influenzae* tipo b, Polio tipo Sabin ó Salk. Aunque el fabricante a sugerido un refuerzo agregado a las vacunas anteriores y falta aún mas estudios sobre lo mismo.

### Recomendaciones de su Uso:

- 1.- Se recomienda la aplicación de Palivizumab ó RSV-IGIV a los pacientes menores de 24 meses con enfermedad pulmonar crónica que han requerido tratamiento médico en los últimos 6 meses previo a la estación de incidencia del VSR por 5 meses seguidos por lo menos por 2 años consecutivos.
- 2.- Se recomienda a prematuros entre las semanas 28 y 32 de gestación sin enfermedad pulmonar crónica como profilaxis variando el tiempo de aplicación de 6 a 12 meses.
- 3.- Todos los paciente prematuros entre la semana 32 a la 35 con enfermedad pulmonar crónica ó broncodisplacia pulmonar
- 4.- En los pacientes prematuros con cardiopatías congénitas no cianógenas como PCA (Persistencia de conducto arterioso ) ó CIV, CIA ( Comunicación Inter. Auricular y ventricular) se benefician con esta profilaxis.
- 5.- Se refiere que la Inmunonoprofilaxis es efectiva en paciente con inmunodeficiencias principalmente celulares ó combinadas severas y se prefiere la RSV-IGIV como modalidad terapéutica por la cobertura a otros virus por la inmunoglobulina humana.
- 6.- La profilaxis debe iniciarse en el comienzo de la estación de alta incidencia de VSR y terminar aproximadamente 5 meses después en México y USA es de Octubre ó Diciembre y terminar en Marzo ó Mayo.
- 7.- Debe ser administrada en un ambiente hospitalario por médicos entrenados en el procedimiento y relacionados con la población de riesgo como serían Pediatras Neonatólogos ó Neumólogos.



**Synagis** : Presentación comercial del Palivizumab de Abbott Laboratorios, solución inyectable intramuscular de 50 mg.

### **Tratamiento:**

Aunque el tema del trabajo es abordar los múltiples tratamientos en boga para las bronquiolitis, desglosaremos para cada entidad viral lo que se está estipulando para cada una de ellas en particular y posteriormente se realizará de forma integral, amplia y generalizada para el manejo de la entidad en sí.

De forma integral se deberá individualizar a cada paciente sobre su estado general de hidratación, facilidad para la alimentación enteral, grado de dificultad respiratoria, estado emocional de sus familiares para poder decidir la ruta de administración de líquidos, oxígeno humidificado basándose en su estado clínico y exámenes de gabinete orientados a conservar buena oxigenación y estado de hidratación pilares en el tratamiento de esta enfermedad.

Respecto al grado de dificultad respiratoria se deberá valorar la administración de oxígeno por puntas nasales, mascarilla ó casco cefálico tratando de mantener una saturación por oximetría de pulso por arriba del 90% y de no lograrse este objetivo pasar a fase III de apoyo ventilatorio con ventilación mecánica e intubación orotraqueal.

El estado de hidratación es básico en el tratamiento inicial si se puede realizar por vía enteral bajo el apego materno es la vía ideal pero si el grado de deshidratación, estado neurológico y grado de dificultad respiratorio lo impiden el cálculo de soluciones parenterales en ocasiones altas y con electrolitos es imperante en el tratamiento hídrico inicial.

El tema de broncodilatadores de acción corta y prolongada aunado a los corticoesteroides sistémicos e inhalados lo haremos posteriormente de forma integral y general para la entidad

### **Ribavirina:**

Considero que es importante describir este fármaco en este punto del trabajo porque compete específicamente al tratamiento de VSR y no a toda la entidad en sí.

La Ribavirina es un Nucleótido sintético que ha demostrado en múltiples estudios ser eficaz en neumonía severas y bronquiolitis por VSR aunque persiste en la actualidad en debate su real beneficio en el tratamiento agudo y su momento de indicación.

Se administra en aerosol en partículas de (<4 micras) de forma continua de 18 a 20 horas por 3 a 8 días ó más a través de una mascarilla, casco cefálico ó por cánula endotraqueal cuando el paciente se encuentre en respirador.

No se han reportado efectos colaterales pero presenta su administración ciertos inconvenientes como sería la precipitación de cristales del producto dentro de los tubos y válvulas del respirador produciendo incrementos en la presión y obstrucción del mismo. Esto puede ser evitado con una monitorización estrecha en el generador del aerosol y cambios frecuentes de los tubos y válvulas espiratorias además de evitar circuitos de válvulas y filtros de una sola vía. Otro inconveniente es el costo del producto que oscila aproximadamente a \$ 1,100 dólares americanos por día de

administración. Por lo que comité americano para enfermedades infecciosas reserva su uso para paciente de alto riesgo que padecen VSR con el siguiente criterio:

- a) Pacientes con cardiopatías complejas y/o cianóticas, hipertensos pulmonares, broncodisplasia pulmonar, fibrosis quística, antecedente de prematuraz 37 SEG en sus 6 primeras semanas de vida.
- b) Pacientes con inmunodeficiencia adquirida SIDA, ó combinada severa, trasplantados de órganos ó bajo quimioterapia por cáncer.
- c) Pacientes con insuficiencia respiratoria grave que requieren de ventilación asistida con ó sin respirador, que sus gases arteriales tienden a empeorar en oxemia e hipercapnea que no responden a maniobras y tratamientos convencionales.
- d) Pacientes en edad Neonatal ó menores de 6 semanas de vida que tienen una evolución que tiende hacia la gravedad ó que tengan factores condicionantes como PCI (parálisis cerebral infantil), miastenia gravis.

Actualmente existen nuevas modalidades terapéuticas en estudio y en practica como sería vacunación específica profiláctica intranasal, Inmunoglobulina hiperinmune de VSR, anticuerpos monoclonales(Palivisumab).

### **Virus Parainfluenza:**

Representa la segunda causa de bronquiolitis y ITI en niños menores de 5 años, se presenta en casi todo el año con un pico de incidencia en las estaciones de primavera y Verano para el tipo 3 y para los serotipos 1 y 2 causantes de ITI tipo bronquitis, bronquiolitis, croup su pico de incidencia es otoño e inicios de invierno. El 1 y el tipo 4 es raro y es causante de infecciones de tracto respiratorio superior,

Su curso clínico es similar al VSR como se aprecia en el cuadro (Esquema Num1). Su diagnóstico es por medio de cultivos, inmunofluorescencia ó ELISA del antígeno siendo su especificidad tan alta como el 90% y su sensibilidad del 60-80%. El tratamiento es similar al VSR y los serotipos 1 y 3 responden a la Ribavirina in Vitro los estudios clínicos no han tenido resultados positivos alentadores.

### **Influenza Virus**

Epidemiológicamente el virus de Influenza juega un papel de suma importancia en las ITI en poblaciones de riesgo que son niños menores de 2 años y adultos mayores de 65 años con serias repercusiones de morbo-mortalidad en sus dos serotipos A y B.

Su curso clínico contrasta con el VSR y parainfluenza porque este se acompaña con pródromos mas marcados clínicamente como: fiebre alta, ataque al estado general, mialgias que progresan rápidamente en las siguientes horas a congestión nasal, tos, y dificultad respiratoria progresiva en las siguientes 48 horas. La duración de los síntomas es de aproximadamente (3 a 7 días) siendo mas corta que los dos virus anteriores y la fase de convalecencia tiende a durar varias semanas si es que no se complica con una infección bacteriana sobre agregada ó raramente progresar en 2 ó 3 días a una falla respiratoria grave que atente contra la vida del paciente.

Las técnicas de diagnóstico son similares a los dos virus anteriores.

El tratamiento de sostén en general es similar a los anteriores pero se sugiere buena respuesta al hidrocortido de amantadina para el serotipo A aunque no se ha visto buenos resultados con el serotipo B; se debe iniciar entre los 24 - 48 hrs de inicio de los síntomas y continuarla por 5 a 7 días reduciendo la duración de la fiebre y manifestaciones sistémicas principalmente mejoría en la función respiratoria. Además se sugiere usara h. de amantadina profilácticamente en población de riesgo durante los brotes de Influenza tipo A, se sugiere también el uso del análogo rimantadina con buenos resultados, aunque se ha visto resistencia a estos productos por su indiscriminado uso en los tratamientos ITI. Similar al virus anterior la respuesta in vitro a la ribavirina es buena pero en estudios clínicos no se ha comprobado su eficacia.

La prevención con la vacuna anual contra influenza tipo A y B en poblaciones de riesgo con inicio de la misma previo el invierno en otoño sigue siendo la medida mas efectiva contra este virus, su aplicación debe ser anual por la reformulación de la misma por la gran variabilidad antigénica del virus recomendando 2 dosis a los niños que recién se vacunan por primera vez.

Además de la edad de riesgo están indicados de su aplicación los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas como: Asmáticos, broncodisplasicos, fibrosis quística, cardiopatas, desnutridos, patologías metabólicas, alteración del sistema inmunológico y personal de salud.

Se sugiere profilaxis con amantadina/rimantadina a los contactos estrechos con casos confirmados x 2 semanas posteriores además a la aplicación de la vacuna específica.

### **Variabilidad en el tratamiento de la Bronquiolitis aguda:**

Posterior a una revisión del tema de sus vectores, complicaciones, tratamiento específico para cada agente viral, el motivo de este trabajo es analizar los múltiples esquemas, fármacos, modalidades de tratamiento, criterios de ingreso y egreso que se realizan a través del mundo para esta entidad específica, tratando de justificar ó desechar su uso en nuestra práctica diaria principalmente en sala de urgencias.

### **Broncodilatadores Beta y Alfa adrenergicos Y anticolinergicos :**

La bronquiolitis es la enfermedad de vía respiratoria inferior que mas se trata en sala de urgencias en niños menores de 2 años su tratamiento por distintos grupos sigue siendo altamente controversial principalmente en el uso de broncodilatadores con alto porcentaje de escuelas que insisten en su uso.<sup>(39)</sup>

Muchas escuelas abogan por el desuso de broncodilatadores porque la fisiopatología de la bronquiolitis esta basada en un proceso inflamatorio intraluminal y edema mas que en un broncoespasmo del músculo liso en sí como se comento ampliamente en el daño histológico del VSR en el inicio de este trabajo<sup>(28)</sup>

Los broncodilatadores mas usados en este orden están : Salbutamol ( Albuterol), Adrenalina , bromuro de Ipatropio solo ó en su combinación con Salbutamol y epinefrina racémica.<sup>(18,23,25,26,27,28,39,40,41,42,43,44)</sup>

El tratamiento de la bronquiolitis en la unión Americana a dado un giro importante desde el uso de unas guías simplificadas para el uso racional de medicamentos y patrones de ingreso y egreso hospitalario que comentaremos ampliamente posteriormente.<sup>(45,46)</sup>

Estas guías iniciaron en el 1999 gracias a la iniciativa del Dr Perlstein y Cols , tratando de disminuir el uso inapropiado de medicamentos que no han demostrado en la medicina basada en evidencia gran repercusión en la evolución de la enfermedad en sí.

En estudios multicéntricos se ha visto que la mayoría de médicos de urgencias en un 60 a 90%<sup>(23,39)</sup> usa broncodilatadores tanto vía oral como inhalados esto basado en la experiencia del manejo de las crisis asmáticas por la característica clínica de auscultar sibilancias pero fisiopatologicamente las sibilancias en la bronquiolitis como se ha mencionado anteriormente son debidas al edema de la vía aérea y esfacelación del epitelio ciliar<sup>(28)</sup>.

El uso de Salbutamol ó albuterol en varios estudios multicéntricos y rdbomizados en la gran mayoría no a demostrado su eficacia clínica ni que disminuya el indice de oxigenación ó estancia hospitalaria<sup>(18, 43,44)</sup>.Es mas se a visto aumento de los efectos colaterales del fármaco sobre la frecuencia cardiaca, alteración neurológica manifestada por irritabilidad y trastornos metabólicos principalmente hipokalemia y en ocasiones deterioro súbito de la saturación de oxígeno.

En una meta-análisis realizado por la Dra. Flores y el Dr Hortwitz de la universidad de Boston<sup>(44)</sup> demostró al revisar 8 trabajos tanto de pacientes hospitalizados y ambulatorios que sufrieron de bronquiolitis la gran variabilidad de regimenes terapéuticos y el uso de B2 adrenergicos de corta acción y demostró que en ninguno de ellos su uso tuvo un impacto en la evolución clínica, estancia hospitalaria y patrón respiratorio principalmente en la saturación de oxígeno de los 82 pacientes que ingresaron al estudio,

Aunque en algunos estudios se evidenció que el uso de Albuterol inhalado en sala de urgencias y su utilización posterior por vía oral logró menos reingresos que en los que no lo recibieron de manera ambulatoria, lo que sugiere que requiere de mayor estudio esta modalidad terapéutica muy arraigada en nuestro país por varios grupos de urgenciólogos peditras.

Otro grupo de la Dra. Shapiro y el Dr. Kaplan de la Universidad de Los Ángeles valoro un estudio doble ciego placebo control <sup>(18)</sup> a 129 niños menores de un año previamente sanos y se les administró Salbutamol a 0.1mg/k/do tres veces al día x 7 días de manera inhalada con grupo control de placebo, valorando parámetros como: apego al tratamiento, alimentación, estado general, patrón de sueño, estado emocional de los padres, efectos adversos y se les interrogo telefónicamente hasta el día 14 de seguimiento. Al cierre del estudio no se evidenció diferencia en la resolución de los síntomas en ambos grupos (Salbutamol 8.9 días y 8.4 días para el placebo) y concluyeron que el uso de Salbutamol no es recomendable porque no contribuye en ninguna mejoría en la evolución natural de enfermedad manejada con medidas generales de hidratación, y oxigenoterapia,

Al igual que el grupo del Dr. Dobson y Cols en Phoenix,Arizona<sup>(43)</sup> que valoró a 52 niños menores de 24 meses con diagnóstico de bronquiolitis de moderada a severa en el cual administró Albuterol nebulizado vs Solución fisiológica durante 72 hrs y unos de sus parámetros de seguimiento fue el indice de saturación de oxígeno, uso de musculatura accesoria y sibilancias a la auscultación. Ambos grupos demostraron mejoría en todos los parámetros valorados sin existir diferencia significativa en el grupo que usó Albuterol ó solución fisiológica. Por lo que concluyen que el uso de Albuterol nebulizado no contribuye en la recuperación ni atenúa la severidad de los pacientes hospitalizados por bronquiolitis.

Además un estudio hecho en Israel por el grupo del Dr. Amirav y Cols<sup>(17)</sup> demostró por gamagrafia con Albuterol inhalado marcado con tecnecio administrado en lactantes de 4 a 8 meses de edad con diagnóstico de bronquiolitis que el broncodilatador solo penetró en 0.6 % de los pacientes a la vía aérea periférica del pulmón por lo que concluyó que el depósito del aerosol en los bronquiolos terminales ó vía aérea de pequeño calibre es muy pobre por lo que su repercusión clínica es nula.

Como conclusión basados en múltiples trabajos de excelente diseño de investigación se concluye que la bronquiolitis es un proceso inflamatorio y no de broncoespasmo del músculo liso por lo que basado en la literatura tenemos suficientes argumentos poderosos para sugerir a los médicos generales y de especialidad que se encuentren en contacto con estos pacientes evaluar la posibilidad de no usar mas Salbutamol en el tratamiento inicial de una bronquiolitis por su poca utilidad, aumentar los gastos en su

tratamiento y hasta poder tener efectos deletéreos por su uso indiscriminado por parte de nosotros.

#### **Uso de Bromuro de Ipatropio solo ó Combinado.**

Con el nuevo advenimiento de los fármacos anticolinérgicos para el tratamiento del asma no faltaron los grupos de primer contacto en sala de urgencias que se atrevieron a incluirlos dentro de la farmacopea de inicio para el tratamiento de la bronquiolitis esto basado en su similitud clínica con los pacientes que sufren de espasmo del músculo liso en diferentes entidades nosológicas.

Existen en el mercado solo ó combinado (Combivent)) para ser inhalados por aerosol ó micro dosificadores intermitentes para ser utilizados por espaciadores ó compresores en sala de urgencias.

En una publicación de la revista *Pediatrics* el grupo del Dr Schud del hospital de niños de Toronto Canadá<sup>(40)</sup> incluyó Bromuro de Ipatropio (250 microgramos por dosis) de manera doble ciego Rdbdomizada a 69 niños entre las edades de 6 semanas a 24 meses con diagnóstico de bronquiolitis que se estaban nebulizando ya con Salbutamol a 0.15 mg/kg/dosis, midiendo parámetros como: Frecuencia respiratoria, uso de músculos accesorios, intensidad y progresión de las sibilancias, saturación de oxígeno y estancia hospitalaria. El resultado fue similar en ambos grupos no existió datos de toxicidad del ninguno de los fármacos y las variables de mejoría fueron similares en ambos grupos. Por lo que concluyeron que el uso de anticolinérgicos es innecesario en este grupo de pacientes.

Por lo contrario su uso en los pacientes con diagnóstico de asma<sup>(42)</sup>, hiperreactores bronquiales, broncodisplásicos pulmonares, neumopatía crónica el uso de anticolinérgicos se ha visto de gran utilidad al asociarlos a Salbutamol ú otro B2 adrenergico de corta acción, evidenciando al asociarlos a corticosteroides una disminución significativa, en la oxigenación, estancia hospitalaria, patrón respiratorio, reingresos a sala de urgencias.

Por lo mismo que es de suma importancia que el clínico a cargo de la recepción de sala de urgencias sepa diferenciar la entidad clínica específica y las asociaciones que pueda tener con una infección viral tipo bronquiolitis para poder ofrecerle otra alternativa inhalada en su tratamiento.

#### **Adrenalina y Epinefrina Racémica :**

Desde que el grupo del Dr. Wohl y Chernick en 1978<sup>(47)</sup> lanzaron la hipótesis que los fármacos Alfa adrenergicos podían ser efectivos en liberar la obstrucción de la vía aérea causada por el edema importante que producía la inflamación de la bronquiolitis se han hecho múltiples trabajos que sustentan esta hipótesis y algunos que la retractan por lo cual mencionaremos alguno de ellos.

Sugirieron epinefrina racémica a 0.25 mg hasta 0.5 mg / kg pero la gran mayoría utiliza dosis de epinefrina al 1% (1:1000) por su accesibilidad y bajo costo a dosis de 0.25 a 0.5 ml Kg sin pasar de 2.5 ml en niños menores de 1 año y 5ml en niños mayores de 10 kg x dosis<sup>(48)</sup>.

Por el contrario a los fármacos anteriores la administración de Adrenalina ó Epinefrina racémica no es tan controversial su uso en sala de urgencias y hospitalización y existen estudios a su favor y en contra<sup>(24,25,26,27,41)</sup> para su aplicación por lo que considero de suma importancia incluirlos en este trabajo.

El grupo del Dr. Altamirano y Claire Wainwright en un estudio multicentrico en Queens Island y Sydney Australia<sup>(24)</sup> administraron adrenalina 1 :1000 ó al 1% nebulizada 4ml cada 4 hrs y otro grupo con placebo de 4 ml de Solución Fisiológica y se valoraron parámetros con estancia hospitalaria, patrón respiratorio, frecuencias cardiaca y esfuerzo respiratorio y el uso de oxígeno suplementario. Como resultado final no se encontró diferencia estadística entre ambos grupos antes de su egreso el cual se valoró cuando las condiciones para ser egresado el paciente no requerían de oxígeno por lo menos 10 horas previas y su saturación estaba por arriba de 94%, no tenía dificultad para respirar, ni retracciones xifoideas su frecuencia respiratoria no estaba arriba de 60 por minuto, se alimentaba adecuadamente y no requería de soluciones intravenosas. El rango de estancia hospitalaria fue de 26 a 116 horas en ambos grupos.

Por el contrario otros grupos han visto que la epinefrina nebulizada disminuye el edema de la vía aérea, mejorando los parámetros pulmonares, mecanismo respiratorio, movilización de secreciones, por lo que el Grupo de Dr. Numa & Dakin en la Unidad de terapia intensiva Pediátrica del Hospital de Niños en Sydney-Australia<sup>(25)</sup> midió el efecto de la Epinefrina nebulizada por respirador a pacientes con bronquiolitis y comparar valores de intercambio de gases , se les administró Epinefrina (0.5mg/kg) a 15 pacientes intubados y se evidencio que las resistencias pulmonares disminuyeron ampliamente , la distensibilidad, oxigenación , índice de ventilación y curvas de volumen corriente tuvieron un cambio moderado a favor, concluyendo que la administración de epinefrina mejora principalmente en la caída de las resistencias pulmonares recomendando su uso rutinario en estos pacientes.

Otro estudio comparativo en Gran Bretaña dirigido por el grupo de Abul-Ainine<sup>(26)</sup> estudió la utilización de Levo-adrenalina 3 mg por nebulizador tipo Pari mas oxígeno 6 litros con un grupo comparativo de Placebo que se administró solución fisiológica midiendo parámetros clínicos como dificultad respiratoria, saturación de oxígeno y trabajo respiratorio, virología y radiografías, no encontrando diferencia estadística entre el grupo placebo mas medidas generales.

A diferencia un meta-análisis que evalúa la eficacia de 14 estudios rdbomizados hecho por la Dra. Hartlin y Cols<sup>(27)</sup> en el Acta pediátrica & medicina de la adolescencia valora el uso de epinefrina en sala de urgencias midiendo la evolución clínica a los 60 minutos, saturación a los 30 minutos , patrón respiratorio, índice de oxigenación, estancia hospitalaria. Concluyendo una respuesta favorable en la mayoría de ellos en comparación con placebo y Salbutamol, recomendando su uso en pacientes hospitalizados y externos.

Para terminar el grupo de la Dra. Collete<sup>(49)</sup> Valoró Nebulizar epinefrina y de forma Rdbomizada compararla con Salbutamol a 66 pacientes menores de 12 meses en sala de urgencias resultando mas efectivo el uso de epinefrina que el de Salbutamol respecto a la estancia hospitalaria , mejoría clínica y índice de oxigenación.

Por lo antes mencionado considero por los resultados de los autores y estudios multicéntricos, rdbdomizados y de meta-análisis que el uso de alfa adrenergicos puede ser de ayuda en estos pacientes para reducir su estancia hospitalaria y mejorar el edema causado por la bronquiolitis

### **Uso de Esteroides Nebulizados y Sistémicos:**

Al igual que el uso de broncodilatadores el uso de esteroides sistémicos ( endovenosos, intramusculares y vía oral) durante la hospitalización y el egreso de los pacientes con bronquiolitis sigue siendo una práctica frecuente entre los médicos y pediatras a cargo de estos pacientes. Además con el ingreso en el mercado de esteroides nebulizados de alta biodisponibilidad su uso durante la fase de nebulización con B2 adrenergicos solos ó en combinación con ellos cada ves son mas frecuentes.<sup>(15,16,50,51,52)</sup>

### **Esteroides Sistémicos:**

En un meta-análisis de 12 publicaciones previas rdbdomizadas en el uso de esteroides sistémicos en la bronquiolitis hecho por el grupo de Dr. Garrísón en Seattle, Washington<sup>(16)</sup> se plantearon dos cuestionamientos la primera pregunta fue: si los esteroides sistémicos disminuían la estancia hospitalaria además como segunda si mejoraban los síntomas de la enfermedad rápidamente . De los 12 estudios se excluyeron 3 por no reunir los criterios estadísticos adecuados. Los esteroides que se utilizaron fueron: prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y Dexametasona en dosis que eran equivalentes a prednisona oscilando en su conversión entre 0.6 mg a 6.3 mg/kg dosis con dosis total de administración entre 3.0 a 18.9x kg totales por rutas vía oral, intramuscular y endovenosa.

Como resultado de este estudio se evidencio que su uso era altamente efectivo que lo que se conocia previamente. El uso de esteroides sistémicos estaba asociado estadísticamente con la disminución de la gravedad de los síntomas y además disminuía la estancia hospitalaria favoreciendo principalmente a los pacientes que se encontraban bajo ventilación mecánica en sus parámetros respiratorios y días de ventilación asistida. Se encontró que el momento y la duración en el inicio de los esteroides sistémicos repercutían en la evolución clínica de estos pacientes y cuanto más pronto era su inicio y estos se continuaban durante su egreso en los pacientes vistos en urgencias sus reingresos y rangos de hospitalización eran menores.

Se observó en estos pacientes que posterior a un cuadro grave de bronquiolitis el 23 % desencadenaban asma ,principalmente en los pacientes con predisposición familiar a este padecimiento .Por lo que serían los esteroides tanto sistémicos como inhalados por un tiempo razonable una arma terapéutica para evitar remodelación de la vía aérea y mayor hiperreactividad bronquial.

Se concluye en el estudio que se deberá hacer series con mayor población de seguimiento, controlados, placebo control rdbdomizados que contemplen grados de severidad, seguimiento lineal por lo menos 10 años además de valorar inicios de patología asmática con estudios complementarios serios como endoscopias seriadas, espirometrías y pruebas clínicas de sensibilización alérgica para darle validez al uso de esteroides sistémicos e inhalados en esta patología.

Por el contrario el grupo de la Dra. Bülow en Dinamarca<sup>(52)</sup> estudió y dio seguimiento a 147 niños con bronquiolitis por VSR y los comparo de forma rdbdomizada al darles tratamiento de inicio con prednisolona/metilprednisolona x 5 días vs. B2 adrenergicos mas su manejo de soporte inicial rutinario. Se les dio seguimiento al mes y al año del cuadro agudo que los internó. Al alta se les administró a los familiares un cuestionario para dar seguimiento en el uso de medicamentos y datos clínicos sugerentes de broncoespasmo además de número de visitas médicas con cuadros sugerentes de asma. Los resultados fueron similares en ambos grupos el tiempo de resolución de los síntomas en promedio fue de 11 días, el uso posterior de B2 adrenergicos e inhalados y esteroides inhalados fue el mismo al igual que los síntomas nocturnos de broncoespasmo. Concluyen que el uso de esteroides en la bronquiolitis no mejora la sintomatología ni la evolución clínica de los pacientes con bronquiolitos por VSR.

Por ultimo el Dr. Woensel y su grupo en Holanda<sup>(15)</sup> utilizo Dexametasona a 0.15 mg/kg/do cada 6 horas por 48 hrs en pacientes intubados por bronquiolitis y comprobó solo en 7 pacientes una serie muy corta no afectó el trabajo respiratorio, extubación ni en los gases arteriales por lo que concluyó en su artículo no encontrar beneficio en su uso.

#### **Esteroides Nebulizados:**

Acorde con el uso de esteroides sistémicos el uso de esteroides inhalados en la actualidad en niños con sibilancias por bronquiolitis se ha generalizado en las salas de urgencias de nuestro país y el mundo por la similitud clínica con padecimientos que tienen sibilancias como en el asma, hiperreactividad bronquial, Broncodispalsia pulmonar ó enfermedad pulmonar crónica en que su uso clínico esta justificado. Presentamos en este trabajo dos publicaciones realizadas en niños con bronquiolitis en que se les administró Budesonida a diferentes dosis y con resultados no alentadores para su uso<sup>(50,51)</sup>. En el estudio del Dr. Fox y su grupo en Londres Inglaterra<sup>(51)</sup> se utilizó Budesonida inhalada 200 microgramos dos veces al día por el lapso de 8 semanas en pacientes que sufrieron de bronquiolitis y se les siguió mensualmente x 12 meses en búsqueda de fenómenos de tos frecuente, sibilancias, visitas a urgencias ó despertares nocturnos. No se encontró comparando con le grupo placebo diferencias entre los parámetros estudiados por lo cual se concluyó que su uso rutinario debería estar contraindicado en esta patología.

Al igual que el grupo de Dr. Cade también en Inglaterra<sup>(50)</sup> que estudio 165 niños menores de 12 meses y de forma rdbdomizada se les aplico dosis muy altas de Budesonida 1000 mcgr dos veces al día vs. placebo durante solo 2 semanas y se les valoró sintomatología, reingresos a urgencias, fenómenos de broncoespasmo no encontrando entre ambos grupos diferencia significativa por lo que no recomienda su uso posterior a padecer bronquiolitis por VSR.

Como se puede apreciar en lo anterior existen diferentes posiciones con respecto al uso de esteroides sistémicos e inhalados en la bronquiolitis considero prudente la realización de estudios multicentricos con alto valor estadístico para cortar la corriente creciente en su uso por los médicos encargados de su recepción en sala de urgencias dada su similitud clínica a otros padecimientos que si lo requieren y la alta relación de la bronquiolitis a padecimientos asmáticos y alérgicos posterior a un insulto de estos virus en la etapa inicial de la vida lo que justifica en muchos de nosotros su alta prescripción.

### **Uso de Solución Salina Hipertónica al 3% en Pacientes con Bronquiolitis hospitalizados y ambulatorios:**

El grupo de la Dra. Witzling en la Unidad de Neumología Pediátrica en la Universidad de Tel Aviv, Israel <sup>(57,58)</sup> estudió a niños con bronquiolitis y comparó a 52 niños menores de 2 años en un estudio doble ciego placebo control rdbomizado conformando dos grupos el primero recibió epinefrina 1.5 mg mas 4ml de Solución salina al 0.9% y el otro grupo se le indicó también epinefrina 1.5 mg mas 4 ml de solución Salina hipertónica al 3% esta terapéutica se repitió tres veces al día mientras los pacientes estuvieron hospitalizados.

Esto basado en la fisiopatología de la bronquiolitis con una profundo daño que condiciona edema de la adventicia y la submucosa del tracto respiratorio, aumentando la secreción de moco, infiltración mononuclear peri bronquial y necrosis epitelial ya descritos anteriormente, lo que condiciona obstrucción de la vía aérea sobredistensión pulmonar y atelectacias.

Se piensa que la solución Salina hipertónica absorbe agua de la submucosa y teóricamente revierte algo del edema de la submucosa y la adventicia además disminuye la viscosidad y resequedad de los tapones en el lumen bronquial. También se le atribuye el aumento en el transito de las secreciones mucociliares visto en pacientes con fibrosis quística y Sx de Kartagener en los cuales este tratamiento a sido útil.

Se valoro datos clínicos como trabajo respiratorio, sibilancias, saturación signos vitales, oximetría de pulso y radiografías como parámetros de gabinete.

Al cerrar el estudio evidencio que los pacientes que recibieron solución salina hipertónica al 3 % se egresaron mas prontamente reduciendo su estadía en un 25 % , 3 días en ves de 4 del grupo control y la mejoría clínica fue mas rápida en los parámetros que se controlaron.

Por lo que se concluye el trabajo en que la Solución salina Hipertónica deberá ser incluida en el tratamiento de la bronquiolitis por las siguientes razones:

- a) Disminuye el edema de la mucosa
- b) Disminuye la concentración de mediadores inflamatorios.
- c) Aclara la mecánica de la viscosidad del moco
- d) Mejora la función mucociliar en su trasporte efectivo.
- e) Produce un gradiente osmótico hacia el lumen bronquial rehidratando las secreciones y mejorando el tránsito del moco.
- f) Rompe ó deshace las uniones iónicas de la gelatina del moco disminuyendo su Elasticidad y viscosidad favoreciendo su trasporte a través del bronquio.

Basado en la efectividad de este tratamiento el mismo grupo se atrevió a incluir esta modalidad en el tratamiento ambulatorio de los pacientes que fueron egresados por bronquiolitis a su domicilio en este caso se les administró terbutalina 5 mg (0.5ml) en lugar que epinefrina y se mezclo con 2ml de solución Salina al 0.9% o al 3 % aplicando

las micronebulizaciones 3 veces al día x 5 días se valoraron parámetros clínicos de seguimiento parecidos al estudio anterior. Al concluir el estudio el grupo de la solución salina hipertónica al 3 % tendió a mejorar al segundo día mas rápidamente que en el grupo de la solución fisiológica por lo que se recomienda su uso al momento del egreso en caso de contar con los medios para nebulizar al paciente en el domicilio.

### **Relación de la Bronquiolitis con el Asma ó Fenómenos posteriores de Hiperreactividad bronquial.**

Gracias a los elegantes trabajos principalmente del Dr. Fernando Martínez en Túcson, Arizona<sup>(19)</sup> se a visto que la mayoría de casos de asma tuvieron sus primeros síntomas de asma ó de broncoespasmo en el primer año de vida y estos fueron desencadenados por un episodio de infección viral que la misma condicionó a daño epitelial y secundariamente propició a una sensibilización a aeroalergenos específicos que posteriormente serían los disparadores los cuadros de broncoespasmo de repetición.

Se refiere que este daño endotelial antes descrito en el apartado de daño y activación inmunológica al inicio de este trabajo<sup>(29,30,54,55)</sup> condiciona al epitelio bronquial a esfacerarse y posteriormente quedar predispuesto a una hiperreactividad del músculo liso y una facilidad para que penetren antígenos específicos que sensibilicen al huésped

El Dr. Martínez divide a dos tipos de niños que silban antes de los 6 años a los sibilantes persistentes y a los sibilantes transitorios, diferenciándose los persistentes por tener diferentes características para desarrollar asma principalmente : niveles altos séricos de IgE, antecedentes atópicos familiares, marcadores iniciales potentes como dermatitis atópica y cuenta alta de eosinófilos en sangre y mucosas. Sugiriendo que tal vez estas diferencias entre ambos grupos conlleven a que estos niños desarrollen asma en una etapa posterior de la vida después de ITI de repetición principalmente un cuadro grave de bronquiolitis.

El Grupo del Dr. Martínez elegantemente siguió a niños que padecieron bronquiolitis por VSR antes de los 3 años y demostró que aumento la incidencia de asma a la edad de 6 años y de lo contrario disminuyó cuando estos niños tenían 13 años concluyendo que el VSR incrementa el índice de asma a edades tempranas pero que disminuye con el tiempo y la adolescencia.

Otras Hipótesis como la del Dr. Sthrachan en su trabajo inicial de la hipótesis de la higiene<sup>(56)</sup> 1989 publicó que el tamaño familiar ,la disminución de contactos con lipopolisacaridos bacterianos, el estilo de vida occidental, el uso generalizado de vacunas, y el alto uso de detergentes favorecían el aumento de los fenómenos alérgicos.

Esto basado en la hipótesis inmunológica que a la falta ó ausencia de estímulo para la desviación inmune hacia Th1 y no revertir la predisposición natural al nacimiento para fenómenos alérgicos por a su desbalance hacia TH2.

Esto debido a que el sistema inmune se encuentra polarizado hacia Th1 como protección hacia el feto evitando ser eliminado el mismo (aloingerto) en la decidua feto-materna e inmunodeprimido por estrógenos factores que condicionaban a los

productos a ser sensibilizados prontamente y no poder eliminar efectivamente antígenos virales en el primer año de vida

Posteriormente se reportando fenómenos como la diferencia entre las poblaciones rurales y urbanas, uso indiscriminado de antibióticos, como la alta concentración de antioxidantes y conservadores, contaminación ambiental, falta de probióticos y disminución de la lactancia materna como factores importantes en el aumento de los fenómenos alérgicos y la pandemia mundial de esta enfermedad.

Por lo que se concluye que los factores que determinan la respuesta inmune contra virus y aeroalérgenos en las etapas tempranas de la vida son un complejo sistema de interacciones entre la capacidad genética del huésped y factores ambientales externos.

En múltiples publicaciones se ha implicado a la bronquiolitis por VSR como factor importante en la sensibilización alérgica y riesgo a sibilancias cuando este ocurre en el primer año de vida. El Dr. Schauer en el hospital de niños de Buchum, Alemania <sup>(20)</sup> siguió a 48 niños menores de 1 año que padecieron bronquiolitis y a los 2 años de edad 14 de ellos ya tenían anticuerpos IgE específicos, 13 de ellos a alimentos y uno solo a aeroalérgenos, esto aumentó en el grupo en que las madres tenían tabaquismo durante el embarazo y se dobló en los que tenían antecedentes atópicos, se evidenció que el sexo masculino tenía mayor predisposición a sensibilizarse que el femenino.

La Dra. Sigurs del hospital de niños de Suecia <sup>(53)</sup> comenta en su artículo que la relación de broncoespasmo a los 3 años de vida posterior a un cuadro de bronquiolitis por VSR era del 40% y posterior a los 7.5 años de 30% con una alta presencia de anticuerpos específicos en la pruebas cutáneas. Además comenta que los factores condicionantes al igual que otros autores eran los antecedentes atópicos familiares, tabaquismo durante el embarazo, duración de la lactancia materna, sexo masculino y en contra de la hipótesis del Dr. Strachan tener animales dentro de la casa. Concluyendo que de los 9 estudios que revisó respecto al seguimiento de estos pacientes desde la edad de 2 a 13 años en la mayoría de estos refieren una alta frecuencia posterior al insulto por VSR de fenómenos obstructivos pulmonares por broncoespasmo, caída de la función pulmonar (Principalmente FEV<sub>1</sub>) e incremento de la hiperreactividad bronquial principalmente a metacolina y al ejercicio. Resultando casi 20% de los pacientes con antecedentes de infección grave por VSR padecer asma después de los 10 años de edad.

Posteriormente la Dra. Sigurs en otro estudio <sup>(54)</sup> valoró la sensibilización específica de anticuerpos IgE en los pacientes que sufrieron de Bronquiolitis grave por VSR evidenciando por pruebas cutáneas que 23% de los pacientes se sensibilizaban contra el 1% del grupo control. Los antígenos más frecuentes que dieron positivo fueron: clara de huevo, gato, abedul, dermatofagoides siendo positivas las pruebas cutáneas principalmente en los niños con familias con antecedentes atópicos y factores condicionantes familiares y maternos ya comentados en su artículo anterior.

Como se demuestra por muchos autores y estudios el VSR juega un papel importante en la pandemia mundial de fenómenos alérgicos y su seguimiento posterior a un cuadro grave de bronquiolitis debe ser estrecho, considero que el uso de esteroides inhalados y pruebas cutáneas a los 2 años de edad en los pacientes que reúnan factores de riesgo debe ser norma entre los médicos que tenemos contacto con estos niños tratando de disminuir el alto porcentaje de asmáticos a edades posteriores.

## **Diferencias en los parámetros de Ingreso / egreso y tratamiento entre diferentes unidades de atención primaria.**

El motivo de este trabajo es justamente ver la variabilidad de abordajes y modalidades terapéuticas que existen en nuestro país y el mundo para una misma patología. Presentaremos varios trabajos respecto a los diferentes criterios que se toman para ingresar y/o egresar a los niños con bronquiolitis<sup>(22,23,39,59,60,61,62,63,64)</sup> para posteriormente presentar algunas guías simplificadas que han dado resultado al ser aplicadas en las unidades de primer contacto ó salas de urgencia que están en contacto con estos niños.

Se ha visto en estudios como el Dr. Johnson en Alberta, Canada<sup>(59)</sup> que comparó el porcentaje de hospitalización entre salas de urgencias pediátricas y de médicos generales con pacientes que tenían datos clínicos de bronquiolitis se vio que los pediatras ingresaban 25% de los pacientes que llegaban al contrario del 37 % de los que veían los médicos generales. Esto se debía a las diferencias del abordaje de estos pacientes entre médicos especialistas en niños y médicos familiares ó generales, se evidenció en estos últimos no usar oxímetros de pulso, no valorar patrón respiratorio por tablas, un alto índice de uso de broncodilatadores y esteroides sistémicos lo que aumentaba el gasto de recursos en los hospitales .Concluyendo que se deberá extender el entrenamiento de educación médica continua hacia esta población médica sobre los nuevos manejos hacia esta patología u otras para disminuir los gastos innecesarios y sobre medicar a estos pacientes.

Otro estudio del Dr. Willson en Charlottesville, Virginia<sup>(60)</sup> reviso los registros nacionales de ingresos de la Unión Americana recolectando 16.506 pacientes que ingresaron a los hospitales pediátricos con diagnóstico de bronquiolitis valorando su tratamiento.

Los resultados fueron alarmantes en el uso indiscriminado de medidas terapéuticas por ejemplo: se vio que en el 64% de pacientes se utilizaba antibióticos en un problema netamente viral, y a pesar de los múltiples trabajos sugiriendo la poca efectividad de los broncodilatadores B2 adrenérgicos 92% de todos los pacientes lo recibieron cifra escalofriante comparado con el 61% que recibieron esteroides sistémicos ó inhalados .La frecuencia de pacientes intubados varió entre instituciones entre (0-26%) concluyendo los autores que esto era debido a la variabilidad de criterios para dar apoyo ventilatorio entre las comunidades de pediatras. Lo que apoya universalizar criterios de tratamiento a nivel mundial.

Existe comentarios de editores sobre estos manejos inciertos y sugerencias para mejorar y optimizar el gasto en esta patología<sup>(23)</sup> se a visto que el 3 % de los niños en la Unión Americana tienen que ser hospitalizados en su primer año de vida estimándose en 123,000 hospitalizaciones por año de los cuales fallecen entre 500 niños por VSR con un costo anual para el erario de 400 millones de dólares, las muertes fueron relacionadas a factores agravantes como cardiopatías congénitas, Reflujo gastro esofágico, prematuridad, cromosomopatías, inmunodeficiencias etc. Pero eso no resta a que la población médica al contacto con estos niños debe conocer de las estrategias que han demostrado efectividad en la bronquiolitis son : Usar concentraciones bajas de oxígeno para mantener adecuada saturación arterial, hidratación adecuada, apego al familiar de ser posible, facilitar entrenamiento en la aspiración de secreciones, estimular la vía enteral y resaltar que la tipificación del virus, laboratorios excesivos , gases arteriales,

radiografías, lo único que ocasionan es angustiar a los familiares y aumentar el gasto que requiere esta patología.

Al igual que artículos anteriores resalta que no deben usarse broncodilatadores, esteroides, ni antibióticos y que la decisión de intubar estos pacientes es únicamente falla respiratoria con hipoxemia e hipercapnea ó fenómenos de apnea. Reafirma el uso de Inmunoglobulina específica ó anticuerpos monoclonales en la fase preventiva de los pacientes de alta riesgo como ya se comento ampliamente.

La Dra. Brooks manifiesta su preocupación sobre los datos clínicos que predicen un deterioro súbito de la bronquiolitis<sup>(62)</sup> principalmente se tiene que tener en cuenta que solo del 1 al 3 % de estos pacientes fallecen y que de estos tiene como se menciono anteriormente un antecedente patológico de importancia pero existe ciertos niños previamente sanos que hay que tener presente su estado clínico para evidenciar su deterioro rápido entre estos se mencionan : taquipnea progresiva, cianosis central, periodos de apnea, quejido progresivo, y hipoxemia persistente con hipercapnea llamando la atención que estos niños deberán ser sometidos prontamente a ventilación mecánica porque su muerte es inminente de no proceder con rapidez.

Algunos autores valoran la estancia hospitalaria , su duración y criterios de egreso como de suma importancia para el manejo de estos niños y disminuir los gastos de las salas de urgencias.<sup>(22,39,63,64)</sup> reafirmando cuales son los valores de saturación de oxígeno para ser egresado, su patrón respiratorio, grado de hidratación, apego de los familiares al tratamiento y accesibilidad a centros de atención primaria , grado de educación como parámetros vitales para valorar su seguridad en el domicilio. Todos concuerdan que la saturación a aire ambiente debe ser por lo menos de 90%, que su frecuencia respiratoria menor de 60 x minuto, su estado de hidratación debe ser óptimo y por vía oral, que los familiares estén de acuerdo con el egreso y en capacidad mental y social para atender al pequeño y además contar con accesos rápidos a un centro de atención primaria en caso de deterioro clínico.

Todo lo anterior quedó sustentando en las siguientes guías que a continuación comentaremos para el tratamiento de bronquiolitis las cuales cada vez se ponen mas en práctica para disminuir los costos, estancia hospitalaria, y mejorar la calidad de atención basada en evidencia clínica de muchos autores y institutos de salud de Estados Unidos.

### **Guías para el tratamiento de la Bronquiolitis**

Las guías para el tratamiento de la bronquiolitis fueron establecidas en la Unión Americana desde 1997 en ciertas unidades médicas de primer contacto pediátrico describiremos la evaluación de estas mismas basada en evidencia en el Hospital para Niños de Cincinnati, Ohio<sup>(46)</sup>.

Estas guías fueron hechas en 1996 por un panel de expertos en la materia que incluían. Médicos familiares. Pediatras, residentes, neumólogos, inhaloterapistas, enfermeras, y miembros de comités de seguimiento y de salud pública de la unión Americana. Lo que intentaban es buscar medicina basada en evidencia y comprobar que los tratamientos que hasta el momento se utilizaban no eran eficaces y encontrar un tratamiento mas uniforme entre los médicos y crear unas guías para su aplicación de manera voluntaria quedando sustentado en su publicación que estas eran recomendables y no obligatorias para uso por distintos grupos que quisieran ponerlas en práctica.

Recomendaciones Basadas en 200 Publicaciones previas en el tratamiento y fisiopatología de la bronquiolitis que concluyen en resumen los siguientes principios resumidos en la sgte Tabla ( ) Traducida del Ingles.<sup>(46)</sup>

Tabla Numero ( 1 ).

**Tabla Número ( 1 )**

---

---

**Generalidades :**

a) Se recomienda que la Bronquiolitis en su presentación típica debe ser vista como una enfermedad autolimitada caracterizada como una inflamación y edema de la vía aérea y no como un fenómeno de broncoespasmo.

b) El tratamiento y manejo básico de la bronquiolitis debe ser orientado únicamente a brindar buen estado de hidratación y oxigenación del paciente.

**Laboratorios y Estudios Radiológicos:**

a) No se recomiendan de manera rutinaria los estudios de secreción nasal ni serológicos para la tipificación viral específica.

b) Se deberán dejar de indicar las Radiografías de tórax como rutina para una bronquiolitis típica

c) Habrá que individualizar la toma de gases arteriales y solo dejarlos para pacientes graves. y no como rutina ni seguimiento.

**Terapia Respiratoria :**

a) La fisioterapia Pulmonar de rutina esta contraindicada

b) Las Nebulizaciones frías están contraindicadas.

c) Aspiraciones y succiones frecuentes están contraindicadas.

d) Nebulizaciones con Solución Fisiológica ó agua están contraindicadas.

e) Uso de esteroides Nebulizados no deben usarse.

f) El uso rutinario de broncodilatadores esta contraindicado

g) Las inhalaciones con Epinefrina debe ser considerada en algunos pacientes y solo debe ser repetida si existe mejoría significativa en su evolución clínica.

**Monitorización :**

Se debe descontinuar el uso de monitores electrónicos antes de ser dado de alta para facilitar su egreso y apego de la familia.

**Aislamiento**

Se recomienda el aislamiento del paciente infecto contagioso por lo menos una semana de otros individuos potencialmente susceptibles.

---

---

Se menciona durante el artículo los criterios que se recomiendan utilizar en un paciente con diagnóstico de bronquiolitis para facilitar el tratamiento ambulatorio.<sup>(46)</sup>

**Tabla Numero ( 2 )**  
**Criterios de Egreso :**

---

\*Siempre hay que planear el egreso del paciente desde su ingreso

**\* Manejo y patrón Respiratorio:**

- a) La frecuencia Respiratoria debe ser < de 80/minuto antes de ser dado de alta
- b) La limpieza de la vía aérea debe ser hecha por los familiares por medio de perilla y entrenamiento técnico básico.
- c) El paciente debe ser egresado cuando se mantenga sin dificultad respiratoria a aire ambiente.
- d) O en su defecto a concentraciones bajas de flujo de oxígeno por puntas nasales al/2 lto/ mín en las últimas 24 hrs

**\* Estado Nutricional**

- a) El paciente debe se egresado sin vómitos
- b) Su alimentación debe ser suficiente como para conservar un buen estado de hidratación y evitar deshidrataciones ambulatorias.

**\*Terapéutica ambulatoria :**

- a) El paciente debe tener todo su tratamiento por vía oral y aceptarlo
- b) O su tratamiento endovenoso ( Por catéter permanente) regular si lo amerita. Su condición clínica agregada,

**\* Ambiente Familiar y Social :**

- a) Las condiciones de la vivienda y sus recursos deben estar condicionados a la terapéutica que se indique al egreso.
- b) Los padres ó tutores deben llenar las cualidades de atención y responsabilidad para administra el tratamiento regularmente y efectivamente.
- c) La familia debe participar en la decisión de egresar al paciente y estar en condiciones satisfactorias de entrenamiento y aceptación de hacerlo.

**\* Seguimiento ambulatorio:**

- a) Debe realizarse visitas domiciliarias por parte de personal de salud
  - b) Tener seguimientos de los expediente y evolución del paciente hasta ser dado de alta de tratamiento ambulatorio
  - c) Se debe realizar visitas de control y seguimiento posterior con los pediatras ó médicos familiares para constatar mejoría vs. resolución del problema.
- 
- 

**Resultados de la aplicación de las Guías:**

En el seguimiento de la aplicación de las guías por el personal ya entrenado en su uso se valoró el resultado de antes y después de 4 años de su uso resultando.

**Porcentaje de Ingresos hospitalarios:** El seguimiento por 4 años posterior al uso de la guías se vio que el porcentaje de ingresos que se encontraba en 52% disminuyó a 29% ( 32 %menos).

**Días de estancia Hospitalaria :** El rango previo a la aplicación de las guías de estancia hospitalaria era de 1-16 días 2.9 +- 2.0 días y posterior a su uso fue de 1-9 días con promedio de 2.4+- 1.3 lo que resultó significativo en los días de estancia y decisión de egreso.

**Uso de Inhalaciones de Beta-agonista.**

Su uso disminuyó drásticamente de un 57% a 28 % cuatro años después el promedio de inhalaciones previo era de 11.5 +-10.2 para pasar a 5.1+- 5.8 en total de estancia.

**Indicación de Antígenos Virales Nasales y Laboratorios:**

Antes del uso de las guías 89% de los pacientes requerían lavados nasales para determinación del agente viral, estos disminuyeron a un 43% 4 años después:

La indicación de radiografías de tórax disminuyó de un 70% a un 56%. No hubo diferencia entre la indicación de tomar gases arteriales ni el uso de antibiótico de forma significativa.

Como se puede ver en los resultados de la publicación de Pediatrics; 1999 en la Figura Num Numero ( 7 )

Figura Numero ( 7 )

Outcome	Guideline Implementation		% Change	P
	Before	After		
Median eligible admissions	301 (range: 261-363)	229	-32%	<.001**
Mean LOS	2.9 ± 2.0	2.4 ± 2.0	-17%	<.001*
Median LOS	2 (range: 1-16)	2 (range: 1-9)	—	<.001**
Percentage who had any inhalation	69%	48%	-30%	<.001
Percentage who had >1 inhalation	57%	28%	-51%	<.001
Mean inhalations per patient ±SD	11.5 ± 10.2	5.1 ± 5.8	-56%	<.001
Percentage who had nasopharyngeal wash for RSV†	89%	43%	-52%	<.001
Percentage who had radiograph	70%	56%	-20%	<.001
Percentage who had blood gas	6%	8%	+14%	NS‡
Percentage who had antibiotics	56%	57%	+2%	NS
Percentage readmitted within 10 days	3%	3%	—	NS
Mean costs for all ancillary resources ±SD	\$ 971 ± \$633	\$609 ± \$562	-37%	<.001*
Mean costs for use of respiratory care services alone ±SD	\$ 273 ± \$252	\$ 63 ± \$79	-77%	<.001*

Copia en ingles de los resultados finales de la evaluación basada en la evidencia de las guías para el tratamiento de la bronquiolitis. (46)

## Revisión Cochrane 2006:

Tratando por último de complementar el trabajo de revisión con literatura basada en evidencia encontrada en la *Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 se seleccionaron 4 artículos relacionados con los temas desarrollados durante su redacción. Principalmente en uso de epinefrina, esteroides, anticolinérgicos, ventilación y asistencia respiratoria tratando de no incluir temática que ya fue mencionada dentro del desarrollo previo de este trabajo.

### Epinefrina para la Bronquiolitis : <sup>(65)</sup>

Los broncodilatadores se usan comúnmente en el tratamiento de bronquiolitis esta revisión sistemática reciente indicó que los broncodilatadores producen un moderado beneficio a corto plazo entre los pacientes con bronquiolitis leve a moderada.

El objetivo de esta revisión fue comparar la epinefrina versus placebo y otros broncodilatadores en los niños menores de dos años de edad con bronquiolitis.

La estrategia de búsqueda se basó en información electrónica en bases de datos bibliográficos en el Registro Cochrane central de ensayos controlados (CENTRAL).

Describen a la bronquiolitis como una enfermedad aguda de vías respiratorias inferiores ya desarrollada su fisiopatología en el inicio de este trabajo.

Y recalcan la controversia considerable existente en el uso de beta 2 adrenergicos en el tratamiento inicial de esta patología.

Muchos autores encontraron que los broncodilatadores produjeron una moderada mejoría a corto plazo en pacientes con bronquiolitis leve a moderada.

Recalcando que la Epinefrina tiene un beneficio teórico porque contiene propiedades alfa-adrenérgicas además del efecto beta-adrenergico. Sugiriendo que la bronquiolitis puede beneficiarse de los efectos vasoconstrictoras y la reducción del edema ofrecidos por el efecto alfa-adrenérgico. Motivo por que se decidió investigar específicamente la eficacia de la epinefrina en el tratamiento de bronquiolitis.

Los resultados se estratificaron por comparación (epinefrina versus placebo y epinefrina versus Salbutamol) y por es estado de los pacientes ( es decir, paciente hospitalizado versus ambulatorio).Las comparaciones se basan en pocos estudios y tamaños pequeños de la muestra. Por esos motivo estos resultados deben considerarse exploratorios.

#### Epinefrina versus Placebo

Fueron 5 estudios de pacientes hospitalizados que compararon epinefrina y el placebo y 3 de carácter ambulatorio.

Las tasas de ingresos el cambio de puntuación clínica a los 30 minutos, el cambio de saturación de oxígeno a los 60 minutos y la frecuencia cardíaca a los 30 minutos postratamiento no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento. Los análisis de sensibilidad mediante modelos de efectos fijos encontraron una diferencia significativa que favorecía a la epinefrina en el cambio de la puntuación clínica a los 30 minutos.

## Epinefrina versus Salbutamol

Cuatro estudios compararon la epinefrina con el Salbutamol entre los pacientes hospitalizados. Los cambios en la puntuación clínica, saturación de oxígeno, la frecuencia cardíaca y duración de la estancia hospitalaria no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento.

Cuatro estudios compararon la epinefrina con el Salbutamol entre pacientes ambulatorios. El término "mejoría" en un estudio se refirió a los pacientes con dificultad moderada y grave que con posterioridad a la intervención a la intervención presentaron una dificultad normal o leve. Los análisis de sensibilidad que utilizaron modelos de efectos fijos encontraron diferencias significativas que favorecían a la epinefrina en dos resultados adicionales cambio en la puntuación clínica a los 60 minutos e ingresos. Además, el análisis de efectos fijos en la frecuencia cardíaca a los 60 minutos favoreció al Salbutamol.

Solo un estudio evaluó la función pulmones entre 24 pacientes asignados al azar a recibir epinefrina o Salbutamol. En el grupo de epinefrina se observaron diferencias significativas entre los valores previos y posteriores al tratamiento, en la resistencia pulmonar inspiratoria, espiratoria y total, pero no en el grupo del Salbutamol.

Para terminar lo autores concluyen que el objetivo de este estudio era proporcionar alguna resolución a la incertidumbre en la bibliografía con respecto al uso de epinefrina en el tratamiento de la bronquiolitis. Hay algunas pruebas que apoyan el uso de la epinefrina en paciente ambulatorios sobre el Salbutamol en cuanto a la saturación de oxígeno a los 60 minutos, la frecuencia cardíaca a los 90 minutos, la frecuencia respiratoria a los 60 minutos posteriores al tratamiento y a la "mejoría". Ninguno de los estudios informó sobre algún efecto adverso significativo que fuera resultado de la administración de epinefrina. Un estudio informó significativamente menos palidez a los 30 minutos postratamiento en el grupo de Salbutamol. }

### **Conclusiones de los autores :**

#### **Implicaciones en la práctica :**

-Las pruebas son insuficientes para apoyar el uso de la epinefrina en el tratamiento de la bronquiolitis entre los pacientes hospitalizados.

-Hay algunas pruebas para sugerir que la epinefrina puede ser favorable al Salbutamol y al placebo entre los pacientes ambulatorios.

#### **Implicaciones para la investigación**

Es necesario desarrollar un sistema de puntuación válido, fiable, que se sensible a los cambios clínicos importantes en los pacientes. la adecuación de un sistema de puntuación puede variar según calidad hospitalaria, personal de salud, equipo médico.

Por lo que requiere numerosos ensayos, amplios, multicéntricos, que analicen la efectividad de la epinefrina por comparación placebo y el Salbutamol en los niños pequeños que se presentan en servicios ambulatorios

## Fármacos anticolinérgicos para las sibilancias en niños menores de dos años <sup>(66)</sup>

Igualmente que en el artículo anterior el tratamiento de los niños muy pequeños con sibilancias sigue siendo polémico. Se suelen prescribir anticolinérgicos, pero en la práctica varía ampliamente y la eficacia de esta forma de tratamiento es todavía tema de debate.

El objetivo de esta revisión fue evaluar los efectos del tratamiento anticolinérgico para el tratamiento de las sibilancias en los niños.

La estrategia de búsqueda fue en el registro especializado de ensayos del grupo Cochrane y en las listas de referencias de los artículos.

Los criterios de selección fueron ensayos aleatorios que compararon el tratamiento anticolinérgico con placebo o agonistas beta2 en niños menores de 2 años con sibilancias. Se excluyeron lamentablemente para esta trabajo niños con bronquiolitis aguda y enfermedad pulmonar crónica.

Describiremos este trabajo aunque excluya a la bronquiolitis por la importancia y frecuencia en su uso en nuestras salas de urgencias.

Los fármacos anticolinérgicos se usan ampliamente para tratar recién nacidos y niños pequeños con sibilancias agudas y recurrentes, aunque la función de estos agentes sigue siendo polémica. Reexaminaron seis ensayos que incluyeron 321 recién nacidos en tres ámbitos diferentes. La revisión no pudo identificar que hubiera beneficios claros en resultados como la duración de la hospitalización o la mejoría en la oxigenación, aunque hubo sugerencias de que algunos pacientes podrían beneficiarse, particularmente los recién nacidos con sibilancias recurrentes tratados en domicilio.

Las sibilancias durante la lactancia y la primera infancia son frecuentes y parecen ir en aumento. Hasta el momento no se ha llegado a ningún acuerdo sobre cómo clasificar las sibilancias recurrentes en estos niños pequeños y no hay investigaciones de diagnóstico clínico o de laboratorio en los cuales basar un diagnóstico certero.

Se ha sugerido que los fármacos anticolinérgicos son útiles para el tratamiento de algunos recién nacidos con sibilancias en este grupo etario y que los recién nacidos responden mejor en general mejor a esta forma de tratamiento que los agonistas b2. Sin embargo, hay relativamente pocas pruebas en las cuales basar tales aseveraciones. La práctica clínica está determinada en gran parte por las preferencias locales.

Los resultados se dividieron en los estudios según su lugar de aplicación.

### **En el Domicilio :**

En un estudio, los padres percibieron que, en general, el tratamiento de mantenimiento era preferible al agua nebulizada y mejor que el placebo para la respuesta inmediata al tratamiento, aunque no hubo diferencias significativas en el alivio de los síntomas descritos en las tarjetas diarias

### **Departamento de Urgencias :**

Los dos estudios realizados en este ámbito no incluyeron un brazo placebo. El uso de bromuro de Ipratropio en sala de urgencias, además del agonista beta2, dio lugar a una reducción significativa en el número de pacientes que requerían tratamiento adicional 45 minutos después de tratamiento inicial, en comparación con el agonista beta2 solo.

## Hospital

Solamente un estudio comparó el Ipratropio solo versus placebo. La incorporación del ipratropio al tratamiento con el agonista beta2 no tuvo ningún efecto sobre la duración de la hospitalización, comparado con el agonista beta2 produjo una disminución significativa del número de pacientes que no lograron mejorar su puntuación clínica a las 24 horas comparando con la solución salina nebulizada usada como placebo.

Los autores en el momento de la discusión identificaron solo seis ensayos clínicos aleatorios que intentaron determinar si el bromuro de ipratropio es beneficioso cuando se utiliza en niños pequeños que presentan sibilancias.

Estos estudios concluyen que su uso no resulta en una reducción de la duración de la hospitalización en comparación con el placebo. De igual manera, su uso junto con un agonista beta2 no acortó la hospitalización comparado con el uso de un agonista beta2 solo, pero la combinación si produjo una mejoría rápida de la puntuación clínica a las 24 horas que el placebo solo.

En un estudio realizado en la sala urgencias, el agregado de bromuro de ipratropio a una dosis única de agonista beta2 en el tratamiento dio lugar a una disminución de la necesidad de usar un tratamiento adicional 45 minutos después. Tales estudios necesitarán asegurar que la máxima dosis razonable de agonista beta 2 sea administrada primero, si van a ensayar un efecto aditivo entre los dos agentes.

Las conclusiones de los autores reflejan :

### **Implicaciones en la práctica:**

El resultado de esta investigación no apoyan el uso generalizado e indiscriminado de los agentes anticolinérgicos en el tratamiento de niños menores de dos años con obstrucción de las vías respiratorias y sibilancias. Solo en sala de urgencias un estudio pudo identificar una reducción en la necesidad de tratamiento adicional 45 minutos después de administrar bromuro de ipratropio junto con beta 2 adrenergico.

Es posible que los recién nacidos sí obtuvieran alivio sintomático, pero esto no fue identificado por las medidas de resultado elegidas. De manera interesante, los padres expresaron su preferencia por el tratamiento anticolinérgico domiciliario y esto puede reflejar su capacidad de identificar cambios en su recién nacido, que no fueron identificados por cualquiera de los criterios de resultado elegido en los otros estudios.

### **Implicaciones para la investigación:**

Un ensayo grande controlado con placebo, con criterios de resultado cuidadosamente elegidos, puede ser capaz de identificar los beneficios en cuanto a la reducción de la gravedad del síntoma que no ha sido identificado en estos estudios

Alternativamente es posible que algunos recién nacidos sí se benefician con el tratamiento, pero ese beneficio en una minoría de sujetos está oscurecido por la ausencia de beneficios en la mayoría de sujetos. Este tema sólo puede abordarse cuando el espectro de sibilancias y obstrucción de las vías respiratorias sea definido con mas detalle.

### **Glucocorticoides para la Bronquiolitis Viral aguda en lactantes y niños pequeños.<sup>(67)</sup>**

Los glucocorticoides sistémicos han sido prescritos ampliamente para ser usados en los lactantes y los niños pequeños con bronquiolitis viral aguda pero el beneficio real de esta intervención necesita ser clarificado.

El objetivo de este estudio fue examinar sistemáticamente las pruebas de la efectividad de los glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de los lactantes y niños pequeños con bronquiolitis viral aguda.

Se hicieron búsquedas en la base de datos del Registro Cochrane Central de Ensayos controlados(CENTRAL).

Para la inclusión solamente se tuvieron en cuenta los ensayos controlados aleatorios(ECA).Se incluyeron los estudios si los participantes fueron diagnosticados con bronquiolitis viral aguda y tratados con corticoides sistémicos (oral,intramuscular o intravenoso).

El resultado primario de interés fue la duración de la estancia hospitalaria (DEH).Los resultados secundarios fueron : la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno de la hemoglobina y el ingreso en el hospital y las tasas de revisita.

Un total de 1198 niños de cero a 30 meses de edad fueron tratados con el equivalente de 0.5 a 10 mg /kg de prednisona por vía sistémica durante dos a siete días.

Describiremos algunos de estos estudios los de mayor implicancia para el trabajo.

En el 2000,Guarnecer examinó sistemáticamente seis ensayos de tratamiento con esteroides y evaluó tres medidas de resultado : la duración de la de la estancia hospitalaria, la duración de los síntomas y la puntuación clínica. En general los lactantes y los niños pequeños tratados con esteroides tuvieron una duración de la estancia hospitalaria promedio de 0.43 días menos que con el placebo.

Los efectos secundarios notificados de la administración a corto plazo incluyen :hipertensión ,hiperglucemia, hiponatremia, alcalosis hipopotasémica, irritación del aparato digestivo o ulceración y necrosis avascular ósea.

El tratamiento de la dificultad respiratoria de los lactantes y niño pequeños con bronquiolitis viral aguda sigue siendo difícil. Teóricamente, los corticoides quizás son beneficiosos para reducir el componente inflamatorio de la infección viral, particularmente en las vías respiratorias bajas, si se usa al inicio del curso de la enfermedad antes de que predominen los resultados de la necrosis epitelial. Sin embargo, los resultados de este metanálisis no muestran que mejora la duración de la estancia hospitalaria en lactantes y niños pequeños tratados con corticosteroides sistémicos versus los que recibieron placebo. La magnitud de cualquier posible beneficio fue pequeña, del orden de aproximadamente nueve horas de diferencia para DEH y de relevancia clínica dudosa. También si consideramos el intervalo de confianza del 95% el beneficio esperado más grande sería una reducción de menos de un día (19 horas) en el hospital para los lactantes y niños pequeños tratados versus los que recibieron placebo.

Para la DEH se observó lo contrario: los lactantes de menos de 12 meses de edad mostraron un beneficio mayor del tratamiento con esteroides que los lactantes de 0 a 30 meses de edad, aunque ningún beneficio alcanzó significación estadística.

Para el resultado de la puntuación clínica del tercer día no hubo diferencias entre los subgrupos basados en la edad o la historia de sibilancias anteriores. Por lo tanto, en.

estas comparaciones limitadas no se observó que en los lactantes y niños pequeños mayores, con sibilancias recurrentes, el tratamiento con corticosteroides fueran más beneficioso, como teóricamente se esperaba.

Algunos investigadores han formulado la hipótesis( Weinberger 2003) de los efectos antiinflamatorios de los esteroides quizás solo sean útiles en las primeras etapas de la bronquiolitis viral aguda, o sea antes de que predomine la inevitable necrosis difusa de epitelio respiratorio. Esta es una hipótesis atractiva que es difícil de probar. Los lactantes y niños pequeños con bronquiolitis es estadio inicial tienen generalmente coriza y fiebre de grado bajo, componentes casi universales de la enfermedad viral pediátrica. Con mayor frecuencia, los lactantes y niños pequeños no acuden en busca de atención médica hasta que comienza la dificultad respiratoria y las sibilancias, habitualmente tres a cinco días después de la aparición de la enfermedad. En este estadio de la enfermedad, la necrosis epitelial en los bronquiolos probablemente ya está presente.

Solo un grupo examinó sistemáticamente las heces de los lactantes y niños pequeños en busca de sangre oculta, como marcador de irritación del aparato digestivo por las altas dosis de corticosteroides y la hemorragia del aparato digestivo solo fue notificada en dos de 102 niños pequeños. En estos niños pequeños, dosis bajas de corticosteroides inhalados también han sido asociados con supresión suprarrenal, reducción de la velocidad de crecimiento lineal y con cambios de la densidad mineral de los huesos ( Kelly2003;Passalacqua2000)

#### **Implicaciones para la práctica :**

Actualmente con los estudios realizados estos no permiten mostrar algún beneficio del uso de corticosteroides en lactantes y niños pequeños con bronquiolitis. No se recomienda el uso generalizado hasta que puedan aclararse más los beneficios y los daños. Los beneficios esperados parecen estar limitados a una duración más corta de la estancia hospitalaria en los pacientes ingresados de hasta un día o menos. No existen pruebas que apoyen mejorías de la puntuación clínica, la frecuencia respiratoria o la saturación de oxígeno de la hemoglobina en lactantes y niños pequeños tratados con los que recibieron placebo.

#### **Implicaciones para la investigación :**

Se requerirá un gran ensayo, multicéntrico, para aclarar definitivamente la función de los corticosteroides en lactantes y niños pequeños con bronquiolitis viral aguda. El tipo de esteroide, la dosis y la duración óptimos permanecen desconocidos. Será necesario que tenga un tamaño de muestra suficiente para determinar los beneficios en los subgrupos que quizás respondan más favorablemente al tratamiento con esteroides, por ejemplo, aquellos lactantes y niños pequeños que tienen mayor probabilidad de desarrollar posteriormente asma porque tienen antecedentes atópicos o familiares con asma u otros marcadores biológicos de hipersensibilidad. Finalmente, las consecuencias negativas de los corticosteroides requieren de una evaluación cuidadosa, en particular en esta situación donde la magnitud del beneficio clínico máximo permanece pequeña.

## **Fisioterapia Respiratoria para la Bronquiolitis Aguda en Pacientes Pediátricos de hasta 24 meses de Vida.<sup>(68)</sup>**

La bronquiolitis aguda es la principal causa de urgencias médicas durante el invierno en los niños menores de dos años de edad. Se piensa que la fisioterapia torácica ayuda a los lactantes a expulsar las secreciones y disminuye el esfuerzo ventilatorio.

El objetivo es determinar la eficacia y la seguridad de la fisioterapia torácica en los niños de 24 meses de vida con bronquiolitis aguda.

Se realizaron búsquedas en el registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL).

Ensayos controlados aleatorios (ECA) en pacientes pediátricos menores de 24 meses de vida, en los que comparó la fisioterapia torácica con ninguna intervención o con otro tipo de fisioterapia.

Tres ensayos clínicos cumplieron los criterios de inclusión. Todas las técnicas de la vibración y de percusión evaluadas en las posiciones de drenaje postural en comparación con ninguna intervención.

La población estudiada fueron niños hospitalizados con diagnóstico clínico de bronquiolitis aguda, aunque un estudio incluyó sólo los que necesitaron alimentación por sonda nasogástrica o por los líquidos intravenosos.

Los factores de riesgo asociados con la hospitalización y la enfermedad más grave son el nacimiento prematuro; enfermedad pulmonar crónica; la cardiopatía congénita y un sistema inmunitario deficiente(Wallis1999).En los países en desarrollo los factores de riesgo mas frecuentes asociados con la hospitalización y la enfermedad grave son : vivir en una familia de bajos ingresos; la desnutrición; el bajo peso al nacer; la edad de la madre; el nivel de educación de la madre; ser alimentado con biberón y el nacimiento prematuro.

En las enfermedades respiratorias pediátricas se ha usado la fisioterapia torácica para ayudar a eliminar las secreciones traqueobronquiales. El objetivo principal es despejar la obstrucción y disminuir la resistencia de las vías respiratorias, mejorar el intercambio de gases y disminuir la dificultad para respirar. En los pacientes pediátricos se usan diferentes técnicas : la percusión del tórax , la vibración en las posiciones de drenaje postural, el estremecimiento del tórax, la tos dirigida y la espiración forzada pasiva lenta. Su utilización varía entre los países y las regiones. En Francia, las técnicas de espiración forzada pasiva se usan ampliamente con un 82.5% a 99% .En otros países la utilización es inferior y las técnicas más frecuentes realizadas son la vibración y la percusión del tórax. La fisioterapia torácica ha estado vinculada a eventos adversos y en la bibliografía han sugerido algunas dudas sobre la seguridad del procedimiento, especialmente con relación a las fracturas de costillas. Por lo que el objetivo de examinar la investigación clínica fue ayudar a aclarar las pruebas.

Los estudios incluidos fueron ECA, dos estudios se realizaron en el Reino Unido (Nicholas 1999;Webb 1985) y uno en Argentina ( Bohe 2004).Los tres evaluaron la eficacia de la fisioterapia torácica en los niños hospitalizados con un diagnóstico clínico de bronquiolitis aguda. Nicholas incluyó niños muy gravemente enfermos que necesitaban alimentación nasogástrica o líquidos intravenosos.

La intervención puesta a prueba consistió en "percusión del tórax con una mano en copa, durante tres minutos en cada una de cinco posiciones del drenaje postural, seguidas por tos asistida ó succión orofaríngea suave realizada dos veces cada día durante la estancia en el hospital.

Se asignó una puntuación de cero a tres cada uno de diez signos clínicos : frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, hiperinflación, uso de músculos accesorios, recesión, rinitis, sibilancias, tos, crepitaciones y estertores roncós, con una puntuación clínica de gravedad total máxima de treinta puntos. Las variables de evaluación secundarias eran las necesidades de oxígeno y el cambio de los niveles de saturación de oxígeno después de la fisioterapia.

Respecto al cambio en el estado de gravedad de la bronquiolitis no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la puntuación clínica de la proporción que permaneció en el hospital al quinto día. Los autores informaron que las puntuaciones clínicas no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos durante el ensayo de cinco días.

Nicholas encontró que la media de las horas con oxígeno suplementario en el grupo control fue de 63 (rango 2,3 horas a 128 horas) y 86 (rango 36 horas a 148 horas) en el grupo de fisioterapia. Las diferencias se informaron como no significativas con el uso de una prueba no paramétrica.

Al igual el mismo autor la media de duración de estancia hospitalaria fue de 6,6 días (rango de 2,3 días a 11,5 días) en el grupo control y 6,7 días (rango tres a 9,5 días) en el brazo de la fisioterapia, no encontrando diferencia estadísticamente significativa.

Los autores terminan el artículo afirmando que la justificación del uso de la fisioterapia torácica en los niños con bronquiolitis aguda es que mejoraría la eliminación de las secreciones y los parámetros de oxigenación. Los que están en contra de su uso regular plantean que puede causar molestias al niño y los beneficios no son apreciables. Mientras en algunos países es una práctica estándar y los médicos sienten que es poco ético si no la proporcionan, en otros países no es así y los fisioterapeutas no son parte del personal regular que atiende estos niños. Los tres ensayos que se analizan en esta revisión sistemática no apoyaron el uso de la fisioterapia torácica en la bronquiolitis aguda.

Los eventos adversos informados en la bibliografía son una lesión cerebral, porencefalia encefaloclástica en los recién nacidos prematuros y fracturas de costilla.

Hasta que surjan más pruebas de la asociación de la fisioterapia torácica y las fracturas de costilla, sería aconsejable que los centros que usan la fisioterapia torácica realicen regularmente un estudio de vigilancia en los niños vulnerables.

Es por eso que quedaron como sugerencia eliminadas de un tratamiento habitual en estas patologías en las guías simplificadas por Perlstein 1999 ya comentadas ampliamente en este trabajo.

#### **Implicaciones en la Práctica**

En conclusión, las técnicas de vibración y de percusión no han demostrado que disminuyan la duración de la estancia hospitalaria en la bronquiolitis aguda o mejoren la puntuación clínica de la gravedad.

#### **Implicaciones en la investigación :**

En la investigación sería necesario abordar en primer lugar, el tipo de fisioterapia que es efectiva, y la aceleración de flujo espiratorio merece investigación clínica adicional.

**Bibliografia:**

1. Breese Hall C. Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. Review Article. *N Engl J Med.* 2001; 344:1917-1928.
2. Izurieta HS, Thompson WW, Fukuda K, eds. Influenza and de Rates of Hospitalization for Respiratory Disease among Infants and Young Children. *N.Engl.J.Med.* 2000; 342:232-239.
3. Johson DW, Adair C, Mitchel I. Differences in Admission Rates of Children With Bronchiolitis by Pediatric an Genreal Emergency Departments. *Pediatrics* 2002; 110:N4, pp 49.
4. Mandelberg A, Tal G, Priel I, eds. Nebulized 3% Hipertonic Saline Solution Treatment in Hospitalized Infants With Viral Bronchiolitis. *Chest* 2003; 123 :481-487.
5. Wohl MEB, Chemick V. Treatment of Acute Bronchiolitis. *N. Engl.J.Med.* 2003; 349 : 82-83.
6. Qureshi F, Pestian J, Paris D, Zaritsky A. Effect of Nebulized Ipratropium on the Hospitalization Rates of Children with Asthma. *N.Engl.J.Med.* 1998; 339 :1030-1035
7. Cade A, Brownlee KG, Chetcuti PA, eds. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82 : 126-130.
8. Fox GF, Everard M, Marsh M, Mildner A. Randomised controlled trial of budesonide for prevention of post bronchiolitis wheezing. *Arch Child* 2000; 82 :126-130
9. Dobson J, Stephens-Groff S, Bay C, eds. The Use of Albuterol in Hospitalized Infants With Bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101 : 361-368.
10. Perlstein PH, Kotagal UR, Farrel MK, eds. Evaluation of an Evidence-based Guideline for Bronchiolitis. *Pediatrics.* 1999; 104:1334-40.
11. Kotagal U, Robbins JM, Kirschbaun MS, eds. Impact of a Bronchiolitis Guideline. *Chest* 2002; 121:1789-1797.
12. Kilani M, Mohammed K, Antony V. Respiratory Syncytial Virus Causes Increased Bronchial Epithelial Permeability. *Chest* 2004; 126 :186-191.
13. Ehlenfield D, Cameron K, Welliver R. Eosinofilia at the time of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis predicts Childhood Reactive airway Disease. *Pediatrics* 2000 ; 105: 79-83.
14. Pala P, Bjarnason R, Openshaw M. Enhanced IL4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in Infancy. *Eur Respir J* 2002; 20:376-382.
15. Van Woensel JB, van Aalders WM, Kimpen JL. Dexamethasone for treatment of patients mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Thorax* 2003 58; 383-387.

- 16.-Garrison M,Christakis D,Davis R.Systemic Corticosteroids in Infant Bronchiolitis : A Meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105:44-54
- 17.- Amirav I,Balanov I,Groshar D. B-Agonist aerosol distribution in respiratory syncytial virus bronchiolitis in Infants. *Journal of Nuclear Medicine* 2002;43:487-491.
- 18.- Shapiro J,Kaplan M. Randomized,double blind placebo controlled trial of oral albuterol in infants with mild to moderate acute viral bronchiolitis.*Pediatrics* 2004;114:542-44.
- 19.Martinez F. Viruses and atopic Sensitization in the first years of live.*Am.J.Respir.Crit.Care Med.*2000;162:S95-99.
- 20.-Schauer U,HoffjanS,Stephan V. RSV bronchiolitis and Risk of wheeze and allergic sensitiation in the first year of live. *Eur Respir J* 2002;20: 1277-83.
21. Kimpen J.Viral infections and childhood asthma :*Am J Respir.Crit. Care.Med* ;162:S108-S112.
- 22.- Bellet P Whitaker RC. Evaluation of pediatric Hospitalist service : Inpact on Length of stay and hospital charges. *Pediatrics* 2000;105 : 478-484.
- 23.-Meissner HC.Uncertainty in the management of viral lower respiratory tract disease.*Pediatrics* 2001 ;108: 1000-03.
- 24.- Wainwright C. Francis P. A Multicenter,Rabdomized,Double-Blind controlled Trial of Nebulized Epinephrine in Infants with Acute Bronchiolitis.*N.Engl.J.Med.* 2003;349:27-35.
- 25.- Numa A, Dakin C. The Effect of Nebulized Epinephrine on Respiratory Mechanims and gas Exchange in Bronciolitis. *Am.J.Respir.care.Med.*2001;164:86-91.
- 26.- Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis : randomized controlled trial. *Archives of Disease in Chilhood* 2002;86:276-79.
- 27.-Hartling L, Klassen TP. A meta-analysis of Rabdomized Controlled trials evaluating the efficacy of Epnephrine for treatment of acute Viral Bronchiolitys. *Archives of Pediatrics & adolescent medicine.*2003 ;157: Num 10.
- 28.- Wohl M.E.,Chernick V.Treatment of acute Bronchiolitis.*NEJM.*2003;349:82-83.
- 29.-Muna,K, Kamal.A.M.,Veena B.A. Respiratory Syncytial Virus Causes Increased Bronchial Epithelial Permeability.*Chest* 2004;126:186-191.
- 30.- Bont,L, Heijnen.C.,Kimpen.J.L. Monocyte IL-10 Production during Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Is Associated with Recurrent Wheezing in One-Year Follow-up Study. *Am.J.Respir.Crit.Care.Med.* 2000;161:1518-1523.

- 31.- Breese Halla C. Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus.NEJM 2001;344: 1917-1928.Review Article.
- 32.- Denny FW,Clyde WA Jr Seasonal presentation in low respiratory tract Infection J.Pediatrics 1986 ,108 635-646.
- 33.-Taussig-Landau ,Le Souëf , Martinez,Morgan, Pediatric Respiratory Medicine,Mosby Copyright 1999., Fig. 37-1
- 34.-Chin J,Magoffin RL,Shearer LA,Lennette EH.Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and trivalent Parainfluenza virus vaccine in a pediatric population.Am J Epidemiol 1969;89 :435-448.
- 35.- Fulginiti VA,Eller JJ,Sieber OF,Meiklejohn G. Respiratory virus immunization.A field trial of two inactivated respiratory virus vaccines :an aqueous trivalent Parainfluenza virus vaccine and a alum-precipitated respiratory syncytial virus vaccine.Am J Epidemiol 1969;89:435-448.
- 36.-Karron RA,Wright PF,Crowe JE Jr,Et al.Evaluation of two live,cold-passage,temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccines in chimpanzees and in human adults,infants,and children.J Infect Dis 1997;176:1428-1436.[ISI][Medline].
- 37.-Wright PF,Karron RA,Crowe JE Jr,et al. Evaluation of a live,attenuated respiratory syncytial virus(RVS) vaccine candidate,cps 248/404,in infancy.Pediatr Res 1998 ;43 :161A-161A.abstract.
- 38.-Prevention of respiratory Syncytial virus infections : indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. Pediatrics 1998;102:1211-1216.
- 39.- Plint AC, Johnson DW,Klassen TP.Practice Variation among Pediatric Emergency Departments in Treatment of Bronchiolitis. Academy Emergency Medicine 2004;11,Num 4 : 353-360.
- 40.- Schuh S, Johnson D, Jaffe D. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis.Pediatrics 1992; vol 90 : 920.923.
- 41.- Colette C Mull, Scarfone R, Gracelly E. A randomized trial of nebulized epinephrine vs Albuterol in the emergency Department treatment of Bronchiolitis. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2004 ;Vol 158 :113-118.
- 42.- Qureshi F, Pestian J, Davis Paris, Zaritsky A. Effect of Nebulized Ipratropium on the Hospitalization Rates of children with Asthma.NEJM 1998;339 :1030-1035.
- 43.- Dobson J, Stephens-Groff S,Brallier S. The use of Albuterol in Hospitalized Infants with Bronchiolitis. Pediatrics 1998 ; 101 : 361-368.
- 44.- Flores G, Horwitz R. Efficacy of B2-agonists in bronchiolitis ; A reappraisal and Meta-analysis. Pediatrics 1997 ;100 : 233-239

- 45.- Kotagal Uma,Robbins J, Kirschbaum RN . Impact of a Bronchiolitis Guideline. Chest 2002; 121 : 1789-1797.
- 46.- Perlstein P, Kotagal U, Farrell M. Evaluation of an Evidence-based Guideline for Bronchiolitis. Pediatrics 1999;104 : 1334-1341..
- 47.- Wohl ME ; Chernick V State of the Art: Bronchiolitis. Am Rev Respir Dis 1978; 118 :759-781 [Medline]
- 48.- Harriet Lane hand Book manual ,11 th edition, Johns Hopkins Hospital.
- 49.- Colette C.Mull, Gracely Edward. A randomized Trial of Nebulized Epinephrine vs Albuterol in the Emergency Department Treatment of Bronchiolitis. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2004 ; 158 : 113 -118.
- 50.-A Cade, Chetcuti PJ. Randomised placebo Controlled Trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. Arch Dis Child 2000;82:126-130.
- 51.- Fox G., Everard M, Milner A. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. Arch Dis Child 1999; ;80 :3434-347.
- 52.- Bülow S; Nielsen E. Prednisolone Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection : A Randomized Controlled Trial of 147 Infants. Pediatrics 1999 ; 77-88.
- 53.- Sigurs N. Epidemiologic and Clinical Evidence of Respiratory Syncytial virus-Reactive Airway Disease Link. Am.J.Crit.Care Med.2001;163 S2-S6.
- 54.- Sigurs N , Bjorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus Bronchiolitis : a prospective cohort study with matched controls. Pediatrics 1995;95 : 500-05.
- 55.-Bourgeois M, de Blic J. Bronchoalveolar Cells in Children < 3 years old with Severe Recurrent Wheezing. Chest 2002;122:791-797.
- 56.- Strachan J. Hay Fever, Hygiene & household size. BMJ 1989 ; 299:1259-61.
- 57.- Avigdor Mandelberg, Witzling Michaela. Nebulized 3% Hypertonic Saline Solution Treatment in Hospitalized Infants With Viral Bronchiolitis. Chest 2003;123 :481-487.
- 58.- Sarrel Michael, Witzling Michaela. Nebulized 3% Hypertonic Saline Solution Treatment in Ambulatory Children With Viral Bronchiolitis Decrease Symptoms. Chest 2002;122 : 2015-2020.
- 59.- Johnson D, Mitchel I. Differences in Admission rates of Children With Bronchiolitis by Pediatric and General Emergency Departments. Pediatrics 2002; 110, Num 4:49-62.
- 60.- Willson D, Gassaway J. Effect of Practice Variation on Resource Utilization in Infants Hospitalized for Viral Lower Respiratory Illness. Pediatrics 2001;108 :851-855.

- 61.-Macartey K, Bell L.Nosocomial Respiratory Syncytial Virus Infections: The Cost Effectiveness and cost-Benefit of Infection control. *Pediatrics* 2000; 106: 520-26.
- 62.- Brooks A.M., Hall C. Predicting Deterioration in Previously healthy Infants Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics* 1999 ; 104 : 463-467.
- 63.- Mallory M, Bordley C. Bronchiolitis Management Preferences and the influence of Pulse Oximetry and Respiratory rate on the Decision to admit. *Pediatrics* 2003;111 : e45-e51
- 64.-Editorial. Discharge Criteria for Bronchiolitis Patients. *Pediatrics* 2003; 111 : 445.
- 65.-Hartling L, WiebeN, Russell K, Patel H, Klassen TP.Epinefrina para la bronquiolitis (Revision Cochrane traducida) En : la biblioteca Cochrane plus,2006 Número 1.Oxford: Update Software Ltd.Disponible en : <http://www.update-software.com> (Traducida de the Cochrane Library,2006 Issue 1.Chichester,UK: Jhon Wiley & Sons,Ltd).
- 66.-Everard ML, Bara A,KurianM, Elliot TM, Ducharme F, MayoweV. Fármacos anticolinérgicos par las sibilancias en niños menores de dos años (Revisión Cochrane traducida). En la Biblioteca Cochrane Plus,2006 Número 1.Oxford :Update Ltd.Disponible en <http://www.update-software.com> (traducida de the Cochrane Library,2006 Issue 1. Chichester,UK:Jhon Wiley & Sons,Ltd).
- 67.-Patel H,Platt R, Lozano JM,Wang EEL. Glucocorticoides para la Bronquiolitis viral aguda en lactantes y niños pequeños ( Revisión traducida).en La biblioteca Cochrane Plus,2006 Número 1.Oxford : Update Software Ltd.Disponible en : <http://www.update-software.com>. (traducida de Cochrane Library,2006 Issue 1. Chichester,UK: Jhon Wiley & Sons.
- 68.- Perrota C, Ortiz Roque M. Fisioterapia respiratoria para la bronquiolitis aguda en pacientes pediátricos de hasta 24 meses de vida ( Revisión Cochrane Traducida). En : La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Num 1. Oxford update Software Ltd. Disponible en : <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library,2006 Issue 1. Chichester,UK: Jhon Wiley & Sons,ltd.).