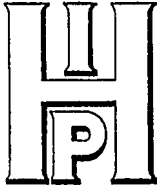


1123F
2e
181



HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

AFILIADO A LA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA U. N. A. M.

BRONQUIOLITIS: RESPUESTA CLINICA COMPARATIVA AL USO DE SALBUTAMOL

TESIS Y TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PARA OBTENER EL TITULO EN

~~P E D I A T R I A M E D I C A~~

P R E S E N T A

DR. RUBEN A. ZALLES MEDRANO

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN
MEXICO.

1986



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 está 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.

I N D I C E

	Página
1. Introducción	1
2. Desarrollo del árbol bronquial	2
3. Características anatómicas de vías aéreas	4
4. Histología del árbol bronquial	7
5. Inmunoglobulina E	11
6. Características de los beta adrenérgicos-salbutamol	14
7. Bronquiolitis del lactante	
Historia	30
Definición	30
Epidemiología	32
Etiología	32
Presentación clínica	36
Características fisiopatológicas	40
Mecanismo de la enfermedad	44
Complicaciones	48
Diagnóstico	48
Estudios complementarios	50
Diagnóstico diferencial	52
Tratamiento	53
8. Material y métodos	55
9. Resultados	56
10. Discusión	61
11. Conclusiones	62
12. Bibliografía	

I N T R O D U C C I O N

La bronquiolitis es una enfermedad del lactante producida por agentes infecciosos virales, siendo el más común el virus sincitial respiratorio. Se caracteriza por estridor espiratorio, sibilancias semejante al asma bronquial, sin embargo, el mecanismo fisiopatológico ha sido atribuido analogamente en ambos padecimientos en que en la bronquiolitis el virus sincitial respiratorio desencadenaría un mecanismo atópico actuando como alérgeno y la respuesta sería el broncoespasmo.

El uso de fármacos adrenérgicos beta-2 estimulantes que son potentes broncodilatadores, relaja el músculo liso bronquial hecho totalmente demostrado en el asma bronquial, independientemente del factor que desencadene el espasmo bronquial. En bronquiolitis se ha utilizado con resultado aún no totalmente concluyente por lo que en este trabajo se usará salbutamol tratando de demostrar su beneficio, riesgo o inutilidad del fármaco.

DESARROLLO DEL ARBOL BRONQUIAL:

El aparato respiratorio es una evaginación de la pared ventral del intestino anterior; en su formación pasa por dos fases, una fase pseudoglandular (5-17 semanas) y otra canalicular (15-25 semanas)³⁹.

Los bronquios principales se dividen repetidamente por dicotomía y hacia el final del sexto mes han originado aproximadamente 17 generaciones de subdivisiones, las cuales posteriormente originarán los bronquiolos de gran pequeño calibre siendo estos de origen endodérmico, mientras que los componentes cartilaginoso y muscular son de origen mesodérmico.

Hasta el séptimo mes de desarrollo intrauterino los bronquiolos de pequeño calibre se dividen continuamente en conductos más pequeños (fase canalicular), y su vascularización aumenta en forma constante diferenciándose en numerosos capilares sanguíneos y linfáticos, a su vez el epitelio cúbico bronquiolar se transforma en epitelio de células delgadas y planas formando los sacos terminales o alveolos primitivos, a partir de este período de la vida intrauterina es posible el intercambio de gases, permitiendo la supervivencia en caso del infante prematuro; en los dos meses posteriores se producen mayor diferenciación de la barrera hematogaseosa.

En el recién nacido de término la estructura histológica de los bronquiolos es similar a la del adulto, con epitelio que varía de cilíndrico a cúbico, sin cartílago hialino, rodea

do de fibras musculares lisas por fuera de ésta se encuentra la adventicia que es tejido conectivo laxo. El crecimiento de los pulmones en el período postnatal obedece principalmente al incremento del número de bronquiolos y alveolos, se calcula que en el momento del nacimiento sólo existe una sexta parte de los alveolos que corresponden a una persona adulta. Los restantes se forman durante los 10 primeros años de vida por el proceso de aparición continua de nuevos bronquiolos y alveolos.

CARACTERISTICAS ANATOMICAS:

Las características anatómicas particulares en las vías aéreas de los niños y como predisponen a mayor frecuencia de padecimientos entre ellos infecciosos u obstructivos, son los que se enunciarán a continuación.

Los conductos aéreos están formados por 18 generaciones de ramas que nacen del hilio en forma dicotómica, las cuales están completas alrededor de la décimo sexta semana de gestación. Por lo tanto el número de conductos aéreos es el mismo que se encuentra en el adulto. Hogg y Colab. midieron la conductancia de las vías aéreas, usando la técnica de un cateter retrógrado demostrando una diferencia considerable entre el pulmón del niño y el adulto. Proximal (central) a la décima quinta generación de conductos aéreos, la conductancia por gramo de tejido pulmonar no varía con relación a la edad. Sin embargo, observaron que la conductancia en las vías aéreas periféricas, están marcadamente disminuidas hasta aproximadamente 5 años de edad. Esto sugiere que las vías aéreas periféricas son desproporcionalmente estrechas en las etapas tempranas de la vida. Por lo tanto los procesos patológicos que se instalan en estos conductos pequeños, tienen mayor efecto sobre el incremento de la resistencia al flujo de aire en el lactante en comparación con el adulto.

Otras características anatómicas para diferenciar la estructura pulmonar entre el niño y el adulto son: canales colaterales para la ventilación (poros de Kohn), los que se encuentran

disminuidos en número y tamaño durante la infancia, por lo tanto, hay mayor predisposición de formar atelectasias. Engel demostró que a pesar de existir músculo liso este, está "debilmente" desarrollado en las paredes bronquiolares de los niños menores de tres años. Por la apariencia anatómica del músculo liso en la estructura pulmonar del niño menor; es que, se atribuye que el espasmo de la musculatura lisa no juega ningún papel en la bronquiolitis. De todos modos, hasta el momento no ha sido estudiado la función del músculo liso con relación a las características fisiopatológicas de la bronquiolitis y no considerar desde el punto de vista puramente anatómico.

En comparación con el tamaño del cuerpo, la lengua del lactante es mayor que la del adulto; por lo tanto, quizá no basta con extender el cuello y desplazar la mandíbula inferior hacia adelante para suprimir una eventual obstrucción de vías respiratorias por tejido blando. También en comparación con el adulto, existe en la faringe una enorme cantidad de tejido linfoide; en conjunción con el gran tamaño de la lengua esta peculiaridad hace que la hiperplasia del tejido linfoide pueda constituir una grave amenaza para la permeabilidad de vías respiratorias superiores. La epiglotis del lactante es sumamente grande, y tiene la forma de U (en lugar de tener forma de V); es además muy sensible a los traumatismos. La laringe del niño ocupa en el cuello un lugar más alto que el correspondiente en el adulto. La porción más estrecha de la laringe y la tráquea corresponde al nivel del anillo cricoide en el lactante,

mientras que en el adulto, corresponde a la glotis.

Cuando nace el niño, la bifurcación de la tráquea corresponde al nivel de la tercera vértebra dorsal. El diámetro de la tráquea aumenta aproximadamente tres veces entre el nacimiento y la madurez; la tráquea tiene aproximadamente 6mm. de diámetro al nacer, 12 mm. a los seis años, y 18 mm. en el adulto. Así mismo las costillas del neonato y lactante tienen una dirección más horizontal que las del adulto; por lo tanto, es poco, lo que pueden hacer para aumentar el diámetro anteroposterior del tórax. En estas condiciones, la ventilación durante los primeros años de la vida depende mucho más de la contracción del diafragma.⁴⁰

Como otra diferencia anatómica se considera la composición química de las secreciones, siendo desconocida el rol de ésta en la patogénesis de la bronquiolitis.

Por todos los factores mencionados, cualquier infección o inflamación de vías respiratorias reviste un significado más importante en el lactante que en el adulto.

HISTOLOGIA DEL ARBOL BRONQUIAL:

El aparato respiratorio está formado por dos partes: la porción respiratoria que es el único lugar donde se realiza el intercambio gaseoso formado por los alveolos y las vías del tejido respiratorio pulmonar; la porción conductora incluye la nariz, nasofaringe, laringe, tráquea, bronquios y bronquiolos, algunas de estas estructuras se hallan fuera de los pulmones, otras (algunos bronquios y todos los bronquiolos) en su interior. Tanto unos como otros tienen mucosa, submucosa, muscular y adventicia.

Los bronquiolos tienen una mucosa que forma pliegues, revestidos de epitelio cilíndrico simple ciliado en las ramas mayores y cúbico no ciliado en las terminales, mientras que la mucosa de la tráquea y los bronquios no forma pliegues y el epitelio es de tipo pseudoestratificado ciliado con células caliciformes.

La submucosa bronquiolar, está constituido por tejido conectivo exenta de glándulas y cartílago a diferencia del bronquio que presenta gran cantidad de glándulas secretoras, vasos sanguíneos y cartílago hialino.

La capa muscular que está formada por músculo liso, constituye una verdadera capa a nivel de los bronquiolos, ubicándose entre la submucosa y la adventicia; en la tráquea ésta sólo existe en la parte posterior, denominándose músculo de Reissensen a nivel de los bronquios no aparece como capa completa se

halla situado entre la mucosa y los cartílagos, rodeando completamente su luz en forma de láminas cartilaginosas irregulares.

La adventicia es aquella capa que está unida al parénquima pulmonar (sobre todo los bronquiolos), por medio de tejido conectivo, formado por fibras colágenas, elásticas y ramas de la arteria pulmonar en los bronquios esta capa, también está representada por tejido conectivo donde vamos a encontrar además de fibras colágenas y elásticas ramas de la arteria bronquial y eventualmente acinos glandulares serosos y mucosos.

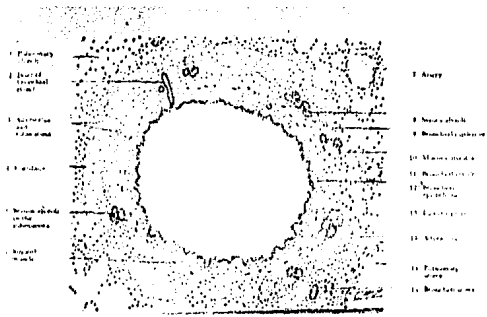
BRONQUIOLOS:

Los bronquiolos⁴¹ son segmentos intralobulillares, que tienen un diámetro de 1 mm. o menos y no presentan cartílagos, glándulas o nódulos linfáticos. El epitelio en las porciones iniciales es cilíndrico simple ciliado, pasando a cúbico simple, ciliado o sin cilios en la porción final. Las células caliciformes disminuyen en número, pudiendo asimismo faltar por completo. La lámina propia es delgada y está constituida principalmente por fibras elásticas. Sigue a la mucosa una capa muscular lisa, cuyas células se entrelazan con la fibras elásticas que se extienden hacia fuera, continuándose con la estructura esponjosa de la adventicia y el parénquima pulmonar.

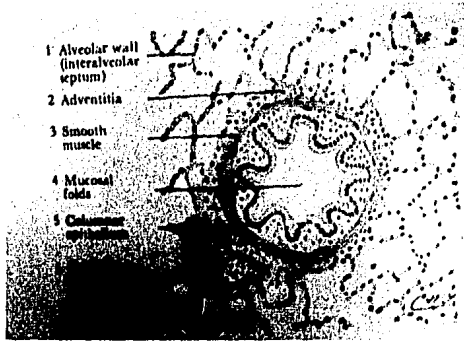
La musculatura de los bronquios y de los bronquiolos (músculo de Reisseisen) está bajo el control del nervio vago y del sistema simpático. La estimulación vagal disminuye el diámetro de estos segmentos, mientras que la del simpático produce el efecto contrario. Esto explica porque la adrenalina y otros fármacos simpaticomiméticos se emplean frecuentemente en los accesos de broncoespasmo para relajar la musculatura lisa.

Cuando se compara el espesor de las paredes de los bronquios con la de los bronquiolos se observa que la musculatura bronquiolar está relativamente más desarrollada que la bronquial.

De este modo, los accesos de broncoespasmo son causados principalmente por la contracción de la musculatura bronquiolar.



BRONQUIO



BRONQUIOLO

INMUNOGLOBULINA E:

En los últimos quince años se han realizado monumentales avances referente a la función de la IgE en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Además, la investigación en animales de experimentación, ha colaborado a la comprensión de la regulación de la síntesis de IgE a niveles celular y molecular, ofreciendo la posibilidad de un control más eficaz de la producción de IgE en el hombre.

El sistema de la IgE presenta ciertas características que le son propias⁴²:

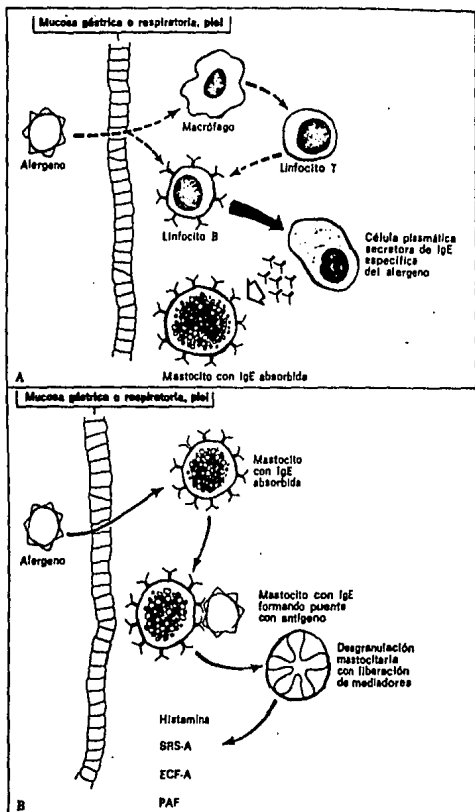
1. Comparados con otros isotipos, los anticuerpos IgE se encuentran en suero en mínimas cantidades;
2. Normalmente, la IgE se sintetiza localmente en las mucosas respiratoria y gastrointestinal;
3. La vida media de la IgE sérica es muy corta (dos a tres días);
4. Los efectos de la sensibilización por IgE se amplifican enormemente por la liberación de aminas vasoactivas de mastocitos/basófilos;
5. La cantidad y naturaleza de los antígenos capaces de estimular con eficacia la producción de IgE son algo diferentes de las que normalmente estimulan las otras clases de inmunoglobulinas.

Continúan las discusiones acerca de la utilidad de la cuantificación de la IgE sérica en el diagnóstico de las enfer-

medades atópicas. Ello se debe en parte a que la concentración de IgE sérica está elevada sólo en el 60 ó 70% de la población atópica, al mismo tiempo que hasta un 20% de la población "aparentemente" no atópica, puede tener valores elevados. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los valores de IgE sérica simplemente reflejan una colección heterogéna de anticuerpos con especificidades diferentes, cuyo significado biológico es consecuencia de su capacidad para sensibilizar mastocitos y basófilos. La cantidad de IgE alérgeno-específica producida por células plasmáticas locales y unida a los mastocitos de la vecindad, no siempre se reflejará fielmente en las determinaciones en suero. Además los niveles de IgE sérica pueden aumentar considerablemente a consecuencia de las infestaciones por helmintos y, más moderadamente, a continuación de algunas infecciones víricas.

De todas formas, las concentraciones elevadas de IgE sérica total son útiles para identificar individuos alérgicos entre pacientes con síntomas que recuerdan la alergia en el pronóstico de la posible aparición de enfermedades alérgicas en niños pequeños.

Hipersensibilidad inmediata: enfoque diagnóstico



CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS DE LOS BETA ADRENERGICOS:

La farmacología de los beta-adrenérgicos presenta tres aspectos fundamentales para el científico y para el clínico⁴³. Primero, los medicamentos beta-adrenérgicos han contribuido a aclarar los mecanismos de la interacción fármaco célula y con ello, los nuevos aspectos de la farmacología de los receptores. Segundo, los estimulantes o agonistas beta-adrenérgicos muestran una excelente relación entre estructura del fármaco y función, lo que ha conducido a la creación de fármacos con una mayor selectividad para los receptores pulmonares (beta-2). Finalmente, los nuevos medicamentos beta-2-adrenérgicos están demostrando ser importantes coadyuvantes en el arsenal terapéutico del asma. Desde la excelente revisión de Avner en clínicas pediátricas, de 1953, los progresos más importantes en la farmacología de los beta-adrenérgicos han sido la profundización en el conocimiento de los fenómenos moleculares responsables de la activación y desensibilización del receptor beta, y la experiencia clínica adquirida con los últimos fármacos beta-2 descritos en ese entonces. En este trabajo se pretende resumir los últimos datos sobre la farmacología de los receptores beta y aclarar algunos interrogantes relacionados con el empleo clínico de estos medicamentos. También se comentarán algunos posibles riesgos que pueden ser comprendidos en base a la farmacología fundamental de los receptores.

Mecanismos fundamentales. La acción de los fármacos beta-adre-

nérgicos puede comprenderse si se considera el modelo de asma propuesto por Szentivanyi hace algunos años. En esencia su hipótesis consiste en que la existencia de una respuesta asmática a diferentes estímulos se debe a un desequilibrio del sistema nervioso autónomo, caracterizado por una hiporeactividad de los receptores beta adrenérgicos en relación a la actividad de los receptores alfa adrenérgicos y colinérgicos. Ello facilitaría la contracción del músculo liso, responsable de la broncoconstricción, y la liberación de mediadores químicos broncoconstrictores a partir de los mastocitos del pulmón.

A nivel molecular, el estímulo de los receptores beta-adrenérgicos de la superficie del músculo liso y del mastocito por sus agonistas, como la adrenalina o isoproterenol, produce un aumento del 3', 5' adenosín monofosfato cíclico (AMP cíclico), conduce a la relajación del músculo liso y a la inhibición de la degranulación del mastocito.

Dos nucleótidos cíclicos, el 3', 5' adenosínmonofosfato cíclico (AMP cíclico) y el 3', 5' guanosínmonofosfato cíclico (GMP cíclico), son importantes en el espasmo bronquial y aparentemente desempeñan un papel regulador en la liberación del mediador y el tono del músculo liso bronquial.

El aumento intracelular del AMP cíclico suprime la liberación de mediadores por los mastocitos y promueve la broncodilatación. Inversamente, el aumento del nucleótido opuesto, GMP cíclico, promueve la liberación de mediadores y el broncoespasmo. El nivel de AMP cíclico celular aumenta por la estimulación del receptor beta-2 celular por las catecolaminas (p. ej., isoproterenol y epinefrina). Por otro lado la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos en estas células

por agentes como la fenilefrina produce una disminución del AMP cíclico. El aumento del nivel celular del GMP cíclico se opone a la acción del AMP cíclico. El GMP cíclico celular aumenta por la estimulación de los receptores colinérgicos (Acetilcolina) y es suprimido por el bloqueo colinérgico (Atropina).

Existe una modulación adicional de las enzimas cíclicas AMP-GMP por la acción de las prostaglandinas E (aumenta el AMP cíclico) y F₂alfa (aumenta el GMP cíclico) y por la enzima fosfodiesterasa, que degrada los nucleótidos cíclicos. La inhibición de la fosfodiesterasa sería el mecanismo de acción de las xantinas que aumenta indirectamente el nivel de AMP cíclico intracelular.

Heterogeneidad de los receptores beta-adrenérgicos. En 1948, Alquist clasificó los receptores adrenérgicos en tipos alfa y beta. Los agentes que producen contracción del músculo liso fueron clasificados como alfa y los que producen relajación beta. Lands observó una mayor heterogeneidad al encontrar que determinados beta agonistas estimulan al corazón y producen lipogénesis (beta-1), mientras que otros estimulan (relajan) el músculo liso bronquial y vascular produciendo glucogenólisis (beta-2). La confirmación de estos conceptos farmacológicos, basados en la fisiología y la bioquímica se ha realizado recientemente por procedimientos inmunológicos. Mediante anticuerpos monoclonales se han purificado receptores beta-1 y beta-2 a partir de preparaciones de membrana solubilizada. Los recepto-

res beta son lipoproteínas. Los beta-1 tienen peso molecular de 65.000 daltons y los beta-2 de 91.000. Ambos difieren también en su capacidad para inactivarse por agentes tióxicos, como el ditiotreitól.

Relación entre estructura y función. Uno de los aspectos más interesantes de la farmacología de los beta-adrenérgicos es la relación entre su función y su estructura, tanto del núcleo catecol como de la cadena lateral (etanolamina). El núcleo catecol con dos grupos hidroxílicos fenólicos en los carbonos 3 y 4 está en relación con la actividad intrínseca o potencia de las catecolaminas para activar la adenil-ciclasa e iniciar la respuesta fisiológica. Generalmente, su potencia se reduce al alterar el núcleo catecol. También, la susceptibilidad a la degradación enzimática por la catecol-O-metil transferasa (COMT) o la sulfatasa, está en relación con la estructura del catecol. El cambio por un núcleo resorcinol (metaproterenol) o saligenina (salbutamol, también conocido como albuterol) disminuye su susceptibilidad a estas enzimas. Estos cambios proporcionan a la molécula una actividad farmacológica más prolongada que permite su administración oral en forma satisfactoria.

La cadena lateral etanolamina también proporciona unas características farmacológicas importantes. En primer lugar, la afinidad de unión viene determinada por la posición del grupo hidroxilo en el carbono beta y por la cuantía de las sustituciones en la mitad aminoterminal. La afinidad aumenta

cuando el grupo hidroxilo está en la posición estereoisomérica L y la sustitución es grande. Además, la selectividad adrenérgica está en gran parte condicionada por los radicales unidos al grupo amino. Así, cuando en éste sólo hay hidrógeno (noradrenalina) la actividad es fundamentalmente alfa-adrenérgica, mientras que con un radical alquílico (adrenalina) es alfa y beta; si tiene un radical isopropilo (isoproterenol) es beta-1 y beta-2, y con un radical butílico terciario (terbutalina) tiene mayor actividad beta-2 que beta-1. Incidentalmente, cuanto más larga es la cadena lateral, más resistente es la molécula a la degradación por monoamino oxidasa. No obstante, la selectividad disminuye cuando la porción aminoterminal excede de un cierto tamaño. El mayor tamaño del receptor beta-2 en comparación con el beta-1 puede explicar que se acoplen mejor los radicales largos.

Principales acciones de los fármacos beta-adrenérgicos. Los fármacos adrenérgicos beta-2 son potentes broncodilatadores tanto centrales y periféricas. Además, facilitan el aclaramiento mucociliar, posiblemente por disminuir la viscosidad del moco al estimular la bomba de cloruros. Gracias a la bomba de cloruros, el agua pasa de la pared a la luz traqueal y puede facilitar el flujo del líquido periciliar y del moco. También estos fármacos evitan la reacción asmática, tal vez por aumento del umbral de degranulación de los mastocitos del pulmón ante estímulos como el antígeno.

Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual los

agonistas beta-adrenérgicos inhiben el asma de esfuerzo.

IMPLICACIONES CLINICAS:

Interacciones farmacológicas. Diversos estudios han demostrado que entre los estimulantes beta-2 y la teofilina hay al menos, un efecto sumatorio broncodilatador. En trabajos anteriores con efedrina y teofilina, administrados conjuntamente, sólo se encontró un aumento de los efectos colaterales sin aumento de su eficacia, mientras que en estudios recientes con los nuevos estimulantes beta-2 se ha demostrado una mejoría de la función de los bronquios grandes y pequeños, incluso en niños tratados con teofilina. Estos dos broncodilatadores tienen un efecto aditivo sobre el asma agudo. Shapiro ha observado que la combinación de terbutalina y teofilina era más eficaz que cada una por separado en la inhibición del asma de esfuerzo. También se ha encontrado una interacción positiva entre los estimulantes beta-2 y los fármacos anticolinérgicos. Finalmente, parece que los corticosteroides restauran la respuesta a los beta-adrenérgicos en los sujetos refractarios a estos agentes. Una explicación de este fenómeno puede ser el aumento de la síntesis de receptores beta.

Administración de los medicamentos adrenérgicos:

Vía oral. No hay duda de que los nuevos fármacos beta-2 son más selectivos, más potentes y de acción más prolongada que la efedrina, utilizada durante más de medio siglo en el tratamiento del asma. La efedrina, que actúa fundamentalmente por

liberación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas simpáticas, tiene efectos alfa, beta-1 y beta-2. En varios estudios se ha comparado la efedrina con los nuevos fármacos beta-2. Por ejemplo, el metaproterenol a dosis de 10 a 20 mgr. tiene una acción broncodilatadora mayor, con menos efectos colaterales, que 25 mg. de efedrina. La comparación de los diferentes estimulantes beta-2 entre sí muestra que la terbutalina (5 mg) y el fenoterol (5 mg.) son más potentes que el metaproterenol (20 mg.), mientras que el sabutamol (5 mg.) es comparable a la terbutalina (5 mg.). Además, la duración de la acción de los nuevos fármacos beta-2 llega hasta seis u ocho horas, comparada con las dos o tres horas de la efedrina.

Vía parenteral. La adrenalina continúa siendo el simpático-mimético más utilizado, administrado como solución acuosa a 1 mg/ml. subcutáneamente, a la dosis de 0,01 mg/kg. En el asma agudo también puede usarse terbutalina. Aunque teóricamente, la terbutalina tiene ventajas, en varios estudios en que se compara con adrenalina a dosis análogas, no se ha encontrado mayor broncodilatación, acción más prolongada o menos efecto colateral en los niños. Aunque los trabajos sobre relación dosis-respuesta indican que la dosis óptima de terbutalina es de 0,01 a 0,012 mcg/kg., en niños con estado de mal asmático se han utilizado dosis mayores con buenos resultados.

El isoproterenol intravenoso es útil en el tratamiento de los niños con insuficiencia respiratoria aguda por broncoespasmo, evitando tener que recurrir a la ventilación mecánica

en alrededor de los dos tercios de los casos. Este procedimiento solo debe ser utilizado por personas expertas en el uso de isoproterenol, debido al peligro de producción de arritmias o necrosis micárdica. Aunque los nuevos estimulantes beta adrenérgicos se han utilizado intravenosamente sin peligro en adultos con mal asmático, no se han comparado, en cuanto a su eficacia y posibles riesgos, directamente con isoproterenol en niños con insuficiencia respiratoria aguda. Merecen resaltarse dos efectos tal vez poco conocidos del isoproterenol intravenoso: efecto antidiurético y aumento del aclaramiento de teofilina.

El salbutamol por vía parenteral también es útil en el tratamiento de accesos de broncoespasmo, vía intramuscular, subcutánea e intravenosa.

Aerosol. La administración por aerosol proporciona la mayor selectividad y eficacia de acción de los estimulantes beta-2. Por ejemplo, Lee ha publicado que el aerosol de metaproterenol producía una respuesta broncodilatadora mayor en niños asmáticos después de varias inhalaciones suministradas con aparato dosificador, en comparación con la forma oral, a pesar de que la dosis era del 10 al 20% de la oral. Su acción comenzó hacia los 5 minutos y la respuesta máxima se obtuvo entre 30 y 60 minutos, en comparación con los 30 a 60 minutos y dos horas, respectivamente, para la forma oral. Además, el nerviosismo y los temblores fueron más frecuentes con esta última presentación. Las mismas ventajas del aerosol comparado con la presen-

tación oral se han descrito para otros medicamentos beta-2. También estos fármacos en aerosol son superiores a la forma oral en el asma de esfuerzo. La respuesta es mejor cuando las inhalaciones se suministran con intervalos de algunos minutos que cuando se hacen seguidas. Hay que dar instrucciones cuidadosas, ya que aproximadamente el 50% de los niños y adultos no inhalan el aerosol correctamente. Recientemente, se ha publicado una excelente revisión sobre las técnicas de inhalación de aerosoles (harper 1981). Los estimulantes adrenérgicos beta-2 disponibles actualmente en forma de aerosol dosificador son metaproterenol, salbutamol e isoetarina. La isoetarina no es mucho más selectiva que el isoproterenol, es menos potente que el isoproterenol, metraproterenol y salbutamol y la duración de su efecto es menor que la de estos dos últimos. El salbutamol es algo más potente que el metaproterenol, y posiblemente su acción también es algo más prolongada; igualmente su selectividad es mayor. En crisis agudas de broncoespasmo, los enfermos deben realizar una o dos inhalaciones, hasta cuatro veces al día, con varios minutos de intervalo entre cada inhalación. Hay que advertir a padres y enfermos y especialmente, a los adolescentes de los peligros de la sobredosificación. Su abuso puede conducir a una disminución de actividad y a una progresión del ataque a situaciones peligrosas. El rebote de broncoespasmo que se ha observado con aerosoles de isoproterenol, no se ha encontrado con los nuevos medicamentos beta-2. En niños pequeños es muy eficaz la terapéutica con aerosoles de estimulantes beta-2 administrados mediante nebulizadores a presión. Esta forma de administración no

necesita coordinación respiratoria, y puede utilizarse en niños disneicos o llorando. Se ha demostrado que son eficaces en el control de la sintomatología, no peligrosos y reducen la frecuencia de hospitalizaciones. Una pauta de administración recomendada para el isoproterenol (solución al 0.5%) es 0,02 ml/kg., hasta un máximo de 0,5 ml. en 2 ml. de suero salino, cada una o dos horas, según las necesidades. Para el metaproterenol (solución al 5%), 0,01 ml/kg., hasta un máximo de 0,3 ml., en 2 ml. de suero salino, cada tres o cuatro horas. El salbutamol (solución para ventiladores 0,5%) 5 mg/ml. de solución. La dosis usual para niños menores de 12 años es 0,5 ml. (2.5 mg. de salbutamol) diluido en 2.5 ml. de agua estéril o solución salina. El tratamiento intermitente debe repetirse cada 4-6 horas; también se puede usar con aerosol continuo, sin pasar 1 a 2 mg/hora.

Es bien conocido que el lactante pequeño tiene una musculatura lisa bronquial reducida y más glándulas secretoras de moco en su árbol traqueobronquial. Lenny y col., mediante oscilación forzada o pletismografía corporal, han demostrado que los niños menores de 18 meses tienen menos de un 5% de disminución de la resistencia después de un aerosol de salbutamol en comparación con una disminución mayor del 20% en 18 a 20 niños mayores de 20 meses de edad. Esto no contraindica la administración de medicamentos; además, como se ha mencionado anteriormente, estos fármacos facilitan el aclaramiento mucociliar.

PREPARADOS DE AGONISTAS BETA-ADRENERGICOS PARA ADMINISTRACION
POR AEROSOL

Agente	Potencia relativa	Duración Horas)	Mecanismo de acción.	Dosis (máxima)	Concentración de la soluc.
Isoproterenol	4	1-2	B-1=B-2	0,02 ml/kg. hasta 0,5 mlx4	0,5%
Metaproterenol	3	3-5	B-2>B-1	0,01 ml/kg. hasta 0,3 mlx4	5%
Isoetarina	2	2-3	B-2>B-1	0,02 ml/kg. hasta 0,5 mlx4	1%
Salbutamol++	4	4-6	B-2>>B-1	0,01 ml/kg hasta 1 mlx4	0,5%
Terbutalina++	4	4-6	B-2>>B-1	0,3 ml/kg hasta 1 mlx4	1%
Fenoterol++	4	4-6+	B-2>>B-1	0,01 ml/kg hasta 1 mlx4	0,5%

Todos los beta-adrenérgicos se diluyen en 2 a 3 ml. de solución salina y se administra aerolizados. La dosificación de los nuevos agonistas beta-2 es la recomendada por Isles y col.

++ No disponible en Estados Unidos.

Reacciones adversas debidas a los medicamentos adrenérgicos.

Se han comunicado distintos inconvenientes debidos a los agonistas beta-2. Tal vez, el más frecuente sea el temblor y la taquicardia, más en adultos. Después de algunas semanas se produce tolerancia, por lo que puede comenzarse con una dosis menor y aumentar gradualmente hasta la dosis recomendable.

Hay que tener presente que estos fármacos sólo son beta-2 relativos y una dosis alta puede producir efectos cardiacos beta-1. Las reacciones adversas se ven con más frecuencia con la administración parenteral, menos con la oral y son mínimas en aerosol.

Se han descrito reacciones adversas sobre el intercambio gaseoso, debidas al aumento de la perfusión en áreas mal ventiladas. Sin embargo, la caída de la tensión de oxígeno suele ser trivial y pasajera. No obstante, podría ser razonable administrar oxígeno en los casos de hipoxemia importante que reciben broncodilatadores, ya que cualquier descenso de la tensión de oxígeno podría ser peligrosa.

La tolerancia o resistencia (desensibilización) de los receptores beta-adrenérgicos es un fenómeno que sigue al uso continuado del fármaco, por el que es necesario aumentar su concentración, para mantener su respuesta farmacológica. La situación puede progresar a una respuesta disminuída a cualquier concentración del medicamento. Aunque es un riesgo posible, la importancia de su aparición clínica es controvertida. Recientemente, se han desarrollado técnicas con beta-adrenérgicos

marcados con radioisótopos que han permitido determinar el mecanismo de la desensibilización. Cuando el receptor beta es estimulado por un agonista beta durante un período de tiempo prolongado, ocurre una disminución de la producción de AMP cíclico, dependiente del tiempo y de la dosis. Numerosos autores han observado respuestas disminuídas de AMP cíclico a los beta-adrenérgicos en leucositos humanos después de la administración de medicamentos beta-adrenérgicos.

Desde el punto de vista clínico, existen resultados discordantes, probablemente en relación al planteamiento de los trabajos que suele ser de un estudio previo a la administración del medicamento beta-2, seguido de una valoración de la respuesta a agonistas beta-2.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS DEL SALBUTAMOL:

El salbutamol: 2-t-butilamino-1-(4-hidroxi-3-hidroximetil) feniletanol; es un estimulante beta-adrenérgico que tiene acción selectiva sobre los receptores beta-2 del bronquio, útero y menor acción sobre los beta-1 del corazón. La forma parenteral está indicada en dos situaciones clínicas diferentes:

1. Para liberar los broncoespasmos asociados con bronquitis o asma severos-status asmático.
2. Para el manejo de trabajo de parto prematuro en el último trimestre del embarazo.

Dosificación:

1. En bronco espasmo muy severo o status asmático vía intramuscular o subcutánea 500 microgramos - 8 microgramos por kg. peso- y se repite cada cuatro horas de acuerdo a la respuesta individual.

Vía intravenosa 250 microgramos ó 4 microgramos por kg. peso inyectado lentamente, la dilución de 0.15 mg. de salbutamol en 5 ml. - 50 microgramos por mililitro- es apropiada para la inyección intravenosa lenta.

Para infusión continua es adecuada la aplicación de 3 a 20 microgramos por minuto, pero en pacientes sumamente graves, se han empleado dosis mayores con éxito. Se recomienda iniciar con 5 microgramos por minuto y hacer ajustes de acuerdo a la respuesta individual.

Una dilución adecuada consiste en 5 ml. de salbutamol en 250 ml. de solución salina o glucosada, con lo que se proporciona una dosis de 10 microgramos por ml. de solución. En niños no se cuenta con muchos estudios en relación a la dosificación parenteral. El Dr. Angel Gardida, Jefe de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional ha empleado una dosis de 4-6 microgramos por kilogramo de peso por dosis, diluidos en 50 cc. de solución salina, a pasar en 30 minutos con éxito.

2. Vía oral. Con presentación en tabletas y jarabe.

Adultos: Una tableta de 2 mg. o una tableta de 4 mg., o una a dos cucharaditas de jarabe, tres o cuatro veces al día.

Niños: 0,015 mg/kg/día, pudiendo ser administradas tres o cuatro veces al día.

3. Solución para respiradores. Es una solución acuosa al 0.5% de sulfato de salbutamol, ajustada a un PH de 3.5 para su óptima estabilidad. Cada ml. de solución contiene 5 mg. de salbutamol equivalente a una concentración de 0.5%.

Indicaciones. En cuadros respiratorios asociados a broncoespasmo.

El empleo de la solución es posible en pacientes cardiopatas o hipertensos con problemas del broncoespasmo, ya que no aumenta el trabajo cardiaco ni el consumo de oxígeno.

Precauciones: Las soluciones de los nebulizadores deben ser reemplazadas diariamente. Una vez que el frasco ha sido abierto, la solución conserva su potencia por un máximo de 30 días; después de este lapso deberá ser desechada.

Contraindicaciones. Debe tenerse precaución en aquellos pacientes que han ingerido altas dosis de otras drogas adrenérgicas y durante el embarazo.

Reacciones secundarias. En la inhalación de dosis altas, puede ocurrir un ligero aumento de la frecuencia cardiaca. La máxima frecuencia puede observarse a los nueve minutos de haber inhalado; sin embargo, este efecto desaparece en un lapso de 20 minutos promedio. No se han observado cambios en la morfología del electrocardiograma.

Dosis muy altas de salbutamol pueden provocar vasodilatación periférica y temblor de los músculos esqueléticos.

Administración en aerosol intermitente: La dosis usual

para niños menores de 12 años es de 0.5 ml. (2.5 mg. de salbutamol) diluido en 2 a 3 ml. de solución salina. Sin embargo algunos niños requieren dosis mayores a los 5 mg. La administración intermitente debe ser repetida cada 6 a 8 horas. En este trabajo se usan dosis de 1 mg. en menores de 1 año y 2 mg. en mayores de 1 año de edad, cada 8 horas.

Administración en aerosol continuo. La solución para respiradores debe ser diluida en agua destilada o solución salina a razón de 50 a 100 microgramos de salbutamol por ml. de dilución (1 a 2 ml. de solución para resp. en 100 ml. del diluyente). Esta dilución debe administrarse por medio de un nebulizador, con un promedio de 1 a 2 mg. por hora. La conducción de las partículas del aerosol (nebulizador) puede ser por medio de una mascarilla facial, pieza en "T" o tubo endotraqueal. La ventilación con presión positiva intermitente, raramente es necesaria.

HISTORIA.

A principios de este siglo, la bronquiolitis era considerado como parte de hallazgos patológicos en pacientes con sarampión, influenza, y pertusis, pero nunca considerado como una enfermedad específica, de acuerdo a las investigaciones realizadas por la Dra. M. E. B. Wohl¹, Engle y News², en 1940 fueron los primeros en describir y designar a esta entidad con el término de "bronquiolitis" con predominio durante la primera infancia, sin asociación con sarampión, influenza y pertusis, y por primera vez se piensa en una etiología viral. Esto no quiere decir que la enfermedad no haya sido descrito previamente. Los libros de Holt³, publicados en 1901, contienen una excelente descripción clínica de la enfermedad, bajo el título de "bronquitis catarral aguda". Otros nombres asociados con esta entidad, actualmente llamada bronquiolitis, eran las de bronconeumonía, bronconeumonía intersticial, bronquiolitis obstructiva aguda del lactante, bronquiolitis capilar, bronquiolitis asmática y neumonitis intersticial. La aceptación general del término bronquiolitis por los pediatras fué evidente desde finales de 1910 y principios de 1950.

DEFINICION.

Si aceptamos la definición de Lang y colab⁴. "La bronquiolitis es un trastorno respiratorio de los lactantes y niños pequeños que se presentan por lo común en forma epidémica, frecuentemente precedido por infecciones de las vías aéreas supe-

riores, seguido de tos, disnea, sibilancias espiratorias, tiraje supraesternal y subcostal con evidencias radiológicas de atrapamiento aéreo", tendremos definido un conjunto de signos y síntomas, vale decir, síndrome bronquiolítico.

Según Kenneth M. Mc. Connochie⁵ es recomendable seguir el siguiente criterio, para definir el término bronquiolitis:

1. Sibilancias espiratorias de instalación aguda;
2. edad del paciente menor de 24 meses;
3. signos de enfermedad viral respiratoria, como ser, coriza, otitis media o fiebre;
4. con o sin dificultad respiratorio, neumonía y atopia; y
5. que sea el primer episodio.

EPIDEMIOLOGIA.

La bronquiolitis es una enfermedad inflamatoria aguda, de presentación común en el lactante; la incidencia se estima de alrededor 6 a 7 casos por cada 100 niños por debajo de los 2 años de edad, ocurriendo un 50% de los casos entre los dos y los siete meses de edad, con predominio masculino sobre femenino en una proporción de 2 a 1.⁶ Las epidemias tienen una duración de aproximadamente 5 meses, con mayor incidencia y admisión hospitalaria por esta enfermedad, entre los meses de noviembre y marzo^{7,8,9}. La enfermedad es autolimitada, con mortalidad de aproximadamente 4 a 7% de los pacientes hospitalizados, menores de un año de edad^{10, 11}. Sin embargo en casos comprobados de bronquiolitis por virus sincitial respiratorio, los promedios, actualmente son de alrededor del 1%¹².

El virus generalmente es introducido a la familia por uno de sus integrantes. Tanto adultos como niños son infectados, pero de estos solamente los niños menores de 2 años, desarrollan el cuadro clínico sindromático de bronquiolitis (Parrot y colab 1973; Hall y colab 76).

ETIOLOGIA.

Desde los inicios de 1940, fué postulado como una infección viral, por un virus denominado "agente corizachinpance" porque este fué obtenido por Morris y Colab.¹³ de los chimpances con enfermedad respiratoria. En 1957 Chanock y Finberg¹⁴, aislaron

al virus syncitial respiratorio del tracto respiratorio inferior o bajo de dos lactantes, se indicó este virus como el agente causal de esta enfermedad.

En 1965 este mismo autor y colab.¹⁵ estudiaron 5.641 pacientes con infección de las vías respiratorias, hallando ese virus en el 26 y 30% de los estudios serológicos o por el cultivo respectivamente. Se ha considerado que otros virus, tales como el parainfluenza III, los adenovirus 1, 3, 5 y 7 y los rinovirus, *Mycoplasma pneumoniae* ocasionalmente puede causar bronquiolitis.

En 347 lactantes menores de un año con infecciones respiratorias agudas, fue hallado VSR en el 40% de los casos por Jacon y Placock¹⁶; ellos mismos observaron que la mayoría de los niños afectados eran menores de 6 meses.

Se han postulado varias teorías inmunológicas tendientes a dar una explicación a este hecho. En primer lugar se formuló que se formaría un complejo inmune constituido por el antígeno viral más anticuerpos transferidos por la madre (IgG) que produciría daño celular en los bronquiolos distales del árbol respiratorio. Esto ocurriría en niños que poseen anticuerpos maternos (IgG) pero que son incapaces todavía (menores de seis meses) de producir anticuerpos secretores (IgA) antiviral sincitial respiratorio.

El hecho que niños menores de seis meses tengan alto contenido de IgG materno y no sean capaces de formar IgA secretora, sumado a la ineficacia de la profilaxis con inmunización pasi-

va con VSR inactivado que induce a la formación de IgG pero no de IgA¹⁷, sugiere que esta hipótesis puede ser correcta. Se ha postulado que el mecanismo inmunológico de la enfermedad podría deberse a una reacción de tipo I de hipersensibilidad vale decir con la participación de IgE.

Esto no ha podido ser demostrado; solamente se ha visto aumento de IgE en casos no epidémicos de bronquiolitis no pudiendo corroborarse este hecho en los afectados por VSR. De poderse comprobar esto, la relación existente entre la bronquiolitis y el asma extrínseca sería muy estrecha.

Según Chanock et al.¹⁸ se ha estimado que 10 de cada 1000 niños requerirán hospitalización por bronquiolitis durante el primer año de vida y que el 40% de estos enfermos tienen como agente infeccioso al VSR. Como el segundo grupo más importante de hospitalización por bronquiolitis se tiene al parainfluenza tipo III.

AGENTES INFECCIOSOS ASOCIADOS A BRONQUIOLITIS AGUDA

AGENTE INFECCIOSO	FRECUENCIA	RELATIVA (%)
Virus sincitial resp.		50
Virus parainfluenza:		25
Tipo 1	(8)	
Tipo 2	(2)	
Tipo 3	(15)	
Adenovirus		5
Mycoplasma pneumoniae		5
Rinovirus		5
Virus influenza:		5
Tipo A	(3)	
Tipo B	(2)	
Enterovirus		2
Herpesvirus hominis		2
Parotiditis		1

Tomado de: Tratado de enfermedades infecciosas pediátricas de Feigin y Cherry.

Durante las epidemias los estudios virológicos y serológicos indicarán una etiología por VSR en el 80 por 100 de los casos. Por el contrario, en la enfermedad esporádica rara vez se encuentra una asociación mayor del 50 por 100 entre el agente infeccioso y la enfermedad.¹⁹

PRESENTACION CLINICA:

El interrogatorio es fundamental para orientar el diagnóstico y descartar patologías similares (aspiración bronquial, intoxicaciones etc.) Suele comenzar como un proceso catarral agudo de las vías respiratorias superiores, caracterizado por rino^{rr}rea profusa a moderada, tos, disnea y sibilancias. La tos es irritativa y persistente de períodos cortos no paroxísticos; posteriormente taquipnea, tiraje de intensidad creciente y al^{te}o nasal. Puede presentar dificultad para la lactancia, irri^{ta}bilidad y vómitos²⁰.

A la exploración física, la frecuencia respiratoria está aumentada, por encima de 50 a 60 respiraciones por minuto. La frecuencia del pulso generalmente está aumentada, la temperatura corporal puede ser normal o elevada hasta picos de 41°C. Paralelo al cuadro, en algunos pacientes puede observarse, con^{ju}ntivitis, otitis y faringitis en aproximadamente 50% de los casos (Reilly y Colab. 1961; Garner 1973). En la etapa inicial se auscultan, sibilancias y estertores sonoros, muchos de ellos con características musicales que se van modificando en las siguientes 12 a 24 hrs. a estertores húmedos, sibilantes y ex^{pi}раторios¹ que traducen el grado de obstrucción bronquial, dificultando la percepción de la patología broncoalveolar. La taquicardia sigue en intensidad a la dificultad ventilatoria. Si persiste la obstrucción, se llega a la insuficiencia respiratoria parcial (hipoxémica) y en casos extremos, a la insuficiencia global (hipoxemia + hipercapnia). Se debe evaluar

siempre si la taquicardia se debe a una respuesta miocárdica, a la hipoxia o es una expresión de la excepcional insuficiencia cardiaca acompañante⁴.

CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS:

Las lesiones de bronquiolititis ya fueron bastante bien descritas por Engle y Newns en 1940²¹ y un año después por Huble y Osborn²³ quienes enfatizaron la posible causa viral. McLean²⁴ en 1956 seleccionó cuidadosamente los estudios de las lesiones de las vías aéreas en la bronquiolititis aguda y separó las lesiones causadas por infecciones bacterianas sobre agregadas de las causadas por infecciones virales. Aherne y colaboradores²⁵ relataron los hallazgos patológicos, observados en lactantes afectados de bronquiolititis debidos a un agente viral específico, virus sincytial respiratorio.

La lesión más temprana de la bronquiolititis es la necrosis del epitelio respiratorio, con proliferación epitelial de células cuboideas aciliadas que dificultan la regulación de las secreciones y a menudo están muy aumentadas. Generalmente los linfocitos invaden los tejidos peribronquiales, migrando hasta el área interepitelial. También se encuentra edema de la submucosa y la adventicia. Dentro el lumen broncoalveolar se observan tapones densos formados por detritos epiteliales y restos de fibrina que obstruyen parcial o totalmente los bronquiolos y bronquios de pequeño calibre, determinando zonas atelectásicas o de hiperaireación.

La recuperación sigue un proceso lento, con regeneración de las capas basales, tomando un lapso de 3 a 4 días; la regeneración de los cilios, se producen en 15 o más días.

Añadiéndose a estos cambios histopatológicos. VSR puede

causar neumonías severas con destrucción extensa del epitelio respiratorio, necrosis del parénquima pulmonar y formación de membrana hialina, similar a los cuadros neumónicos producidos por adenovirus y parainfluenza tipo III (Aaherne y Col. 1970).

Las manifestaciones patológicas principales (E. F. Ellis 1977) de la bronquiolitis aguda son: necrosis del epitelio bronquiolar acumulándose en el lumen, incremento en la secreción mucosa y exudado inflamatorio, combinándose todos estos para formar un tapón denso. Adicionalmente existe infiltrado linfocitario peribronquiolar además de células plasmáticas y macrófagos. Hay edema de la submucosa y tejidos adventiciales sin lesión de las fibras elásticas y musculares.

CARACTERISTICAS FISIOPATOLOGICAS:

Las bases fisiológicas de la dificultad respiratoria en la bronquiolitis está relacionada a la obstrucción de las vías aéreas de pequeño calibre. Hay, un limitado estudio de las alteraciones fisiológicas y los hallazgos son variables. Krieger²⁶ usando un balón esofágico para medir la presión transpulmonar, un pletismógrafo para medir los cambios volumétricos, y una gráfica del volumen minuto para calcular el flujo, encontrándose una marcada disminución en la dinámica de expansión pulmonar sin incremento de la resistencia pulmonar.

Phelan y asociados²⁷ a diferencia de los estudios de Krieger, encontraron un incremento de la resistencia pulmonar y el volumen gaseoso al final de la expiración. Wohl²⁸. Usando la técnica oscilatoria forzada para medir la resistencia total del sistema respiratorio, encontraron que tanto la resistencia inspiratoria como expiratoria estaban aumentados, pero la resistencia expiratoria era siempre más alta que la inspiratoria. Estos hallazgos y los observados por Phelan y asociados, sugirieron a ambos grupos de investigadores que los niños estudiados estaban haciendo una expiración forzada.

Como resultado del proceso inflamatorio agudo que afecta la pared bronquiolar y el intersticio en forma difusa produciendo edema, acumulación de moco y detritos celulares, necrosis del epitelio e infiltración linfocitaria de la pared bronquiolar y el probable espasmo muscular que conduce a la obstrucción de la luz. En la fase aguda se produce aumento de la

resistencia aérea periférica, que conduce a la incapacidad ventilatoria obstructiva. Estos hechos determinan hiperinsuflación de los espacios aéreos distales a la obstrucción; dicho de otra manera, un aumento de capacidad residual funcional. Clínicamente se aprecia por aumento en el diámetro anteroposterior del tórax, así como descenso del borde hepático.

Este atrapamiento aéreo lleva, por un lado, al aumento del espacio muerto fisiológico y por otro, a disminución del recogimiento y de la distensibilidad pulmonar. Las alteraciones de la distribución del aire inspirado traen como consecuencia una alteración en la relación ventilación/perfusión; esto lleva a que la sangre proveniente de los alveolos bien perfundidos y mal ventilados (sangre hipoxémica) se mezcla con aquella que proviene de alveolos bien perfundidos y bien ventilados, que pese a esto no puede compensar la sangre hipoxémica dando como resultado hipoxemia de diversos grados.

El aumento del trabajo respiratorio por aumento del ácido láctico como la hipoxemia, son capaces de producir acidosis, lo que por reflejo vasomotor daría una vasoconstricción pulmonar. Dicha vasoconstricción produciría disminución de los agentes tensioactivos producidos en el neumocito tipo II, actuando sinérgicamente con la obstrucción bronquial, dando lugar a atelectasias de diversos grados que complicarían aún más el cuadro²⁹.

Concluyendo, cuando hay alteraciones de la relación ventilación/perfusión, siempre se produce hipoxemia y solo ocasio-

nalmente en grados muy severos, hipercapnia y esto es lo que comunmente se observa en la bronquiolitis.

Las características fisiopatológicas (Benneth 1983) de bronquiolitis indican que la bronquiolitis con neumonia no debe ser considerada como una entidad separada de la bronquiolitis sin neumonía. En la bronquiolitis, las lesiones se desarrollan en las vías aéreas de pequeño calibre con diámetros que fluctúan de 75 a 300 milimicras de diámetro. La obstrucción parcial de estos bronquiolos como consecuencia de infiltración celular y edema de las paredes con acumulación de tejido epitelial necrótico y secreción bronquial dando como resultado atrapamiento de aire con sibilancias expiratorias, considerándose estos como básico para el diagnóstico de bronquiolitis.

FISIOPATOLOGIA DE BRONQUIOLITIS

INFECCION VIRAL DEL TRACTO RESPIRATORIO

INFERIOR

(Reacción antígeno-anticuerpo)

Bronquiolitis, espasmo, edema, secreciones, fibrina

Obstrucción vías aéreas
(Inspiratorio, Expiratorio)

V_A/Q_p anormales

Atelectasia

+FRC, RV

+Trabajo resp. --- Hipervent. --- Hipoxemia --- Acid.
alveolar Met.
(+P_{CO2} y CH³)

Crísis de apnea

Choque y paro cardiaco

V_A = ventilación alveolar

Q_p = perfusión pulmonar

FRC = Capacidad funcional residual

RV = volumen residual

Tomado de Wohl y Chernick-Bronquiolitis. Am. Rev. Res. Dis. 1978.

MECANISMO DE LA ENFERMEDAD:

La infección por virus sincitial respiratorio se produce en personas de todas las edades, afectando en mayor grado a los lactantes porque este grupo de edad se ve más comprometido al contraer la enfermedad por este virus. Existen tres explicaciones posibles al respecto.

1. El lugar de la infección, porque los adultos se quejan más de síntomas localizados en el tracto respiratorio superior, la replicación de los virus inicialmente estarían limitados a las vías aéreas superiores, por otro lado los estudios preliminares en adultos que contrayeron infección por virus sincitial respiratorio mostraron evidencia de obstrucción de vías aéreas con marcada reactividad bronquial y ausencia de sintomatología referente a las vías aéreas de pequeño calibre, argumentando este hecho a las diferencias anatómicas existentes en los pulmones de niños y adultos. También se encontró escaso número de células afectadas por el virus en el tracto respiratorio inferior de niños seriamente enfermos de bronquiolitis por VSR, demostrando la presencia de IgG en las vías aéreas y que probablemente, la severidad de la enfermedad sea explicado sobre una base inmunológica.
2. Consideraciones inmunológicas, los datos disponibles para dar una explicación inmunológica, sobre la severidad de la enfermedad en los niños pequeños, son bastante contradic-

torios y difíciles de interpretar. Tratando de demostrar el mecanismo inmunológico en la patogénesis de la enfermedad, se observó que un grupo de niños que habían recibido vacunación con virus muertos y posteriormente expuestos a la infección por VSR desarrollaron formas severas de la enfermedad en comparación con los niños que no habían recibido la vacuna, estos hallazgos coincidieron a otros para confirmar que la edad de mayor predominio de la enfermedad es alrededor de los dos meses de edad. Cuando la concentración más alta de anticuerpos, adquiridos de la madre nos orientan según Chanock y Colab. a postular que la infección producida por VSR, desencadena una respuesta antígeno anticuerpo en los pulmones, posiblemente por una reacción tipo 3 de Arthus. En desacuerdo con esta hipótesis es el hecho de que bronquiolitis producida por VSR, también puede ocurrir en el niño mayor, en quienes no se pudo detectar este tipo de anticuerpos.

En contraste a los anteriores estudios Lamprecht y Colab.³⁰ postularon la posibilidad, de que los anticuerpos neutralizantes, tengan función protectora. Ellos sugieren que la presencia de anticuerpos neutralizantes provenientes de la madre, previenen las neumonías por VSR, limitando de este modo la infección a los bronquiolos, la ausencia de anticuerpos a este nivel estaría asociada con la instalación de neumonía viral. Esta sugerencia está apoyada por los hallazgos de muchas partículas virales, en los pacientes que habían fallecido como consecuencia de neumonías por VSR y pocas partículas en los fallecidos por bronquiolitis

También se estudió la función protectora de la IgA secretora. Scott y Gardner³¹ encontraron una alta concentración de anticuerpos específicos neutralizantes IgA secretor en etapas iniciales de bronquiolitis por VSR lo cual sugiere que podría existir una infección previa. En contraste Downham y Assoc.³² sugieren que la IgA secretora que contiene anticuerpos contra el VSR, podría ser transmitida al recién nacido a través del calostro, porque las muestras de calostro examinadas contenían anticuerpos neutralizantes, particularmente en la fracción IgA. Por cierto dos estudios realizados, demostraron que la leche materna parece proteger a los niños de la bronquiolitis. Gardner y Assoc.³³ plantean que la presencia de partículas virales en las vías aéreas, relacionan a la bronquiolitis con una reacción alérgica aguda contra el virus (tipo I). Apoyando parcialmente este planteamiento, Polmar y Colab. encontraron dos grupos de pacientes con bronquiolitis por VSR, unos con niveles aumentados de IgE; y los otros con concentraciones normales de IgE. Concluyendo que los grupos que cursan con complicaciones severas pueden tener un fondo atópico³⁴.

A pesar de todos estos datos contradictorios, la bronquiolitis es uno de los pocos ejemplos de una enfermedad infecciosa aguda, donde se considera al mecanismo inmunológico, en la fisiopatología de esta enfermedad, la cual fué parcialmente investigada hasta el momento.

3. Como tercera explicación de este mecanismo se tienen las características anatómicas de las vías aéreas en el niño

y el adulto.³⁴

Kenneth⁵ se hace la pregunta, de si la bronquiolitis y el asma pueden ser diferenciados en un primer ataque, argumentando que cuando un niño de 8 meses de edad llega al consultorio por primera vez con coriza y sibilancias, en una temporada del año donde existe mayor incidencia de VSR, generalmente no sabemos si esta infección del tracto respiratorio superior desencadena broncoespasmo, tiene bronquiolitis, o una infección del tracto respiratorio inferior que desencadena broncoespasmo, o una combinación de estos tres eventos. Con respecto al mecanismo inmunológico concluye: Ni la persistencia de IgE ligada a la célula, ni el grado de respuesta inmune mediada por células puede diferenciar a la bronquiolitis del asma.

Robert B.³⁵ Por el predominio de las sibilancias expiratorias durante la exploración física de bronquiolitis, generalmente se asume que las presiones intratorácicas son francamente positivas; por otro lado, la marcada retracción intercostal es un dato prominente en el niño con bronquiolitis de igual manera este es un hallazgo que predomina en el asma, en el estadio severo de ambos cuadros clínicos. Sin embargo, sigue existiendo la tendencia de pensar en forma separada, sobre el mecanismo patogénico de las enfermedades pulmonares infecciosas y alérgicas, siendo que probablemente ambos procesos compartan mediadores químicos comunes como respuesta al proceso inflamatorio.

COMPLICACIONES:

Básicamente las complicaciones³⁶ están relacionadas con:

1. Desequilibrio ácido-base con hipoxemia y acidosis respiratoria o mixta.
2. Insuficiencia cardiaca, que se manifiesta por taquicardia, ritmo de galope, ingurgitación venosa yugular, hepatomegalia y/o edema pulmonar agudo. Esta complicación es frecuente en esta entidad, aunque el paciente no sufra cardiopatía o enfermedad pulmonar de base.
3. Obstrucción, que provoca atelectasia e incrementa los signos de insuficiencia respiratoria.
4. Infecciones bacterianas agregadas, las cuales deben sospecharse cuando los signos de insuficiencia respiratoria y la fiebre se prolonguen más de lo común o por aumento de los estertores alveolares y/o síndromes de condensación pulmonar evidentes a la clínica o por estudio radiológico.
5. Crisis de apnea secundarios a la obstrucción de hipoxia.
6. El neumotórax y el neumomediastino son complicaciones raras en la bronquiolitis y las reportadas son secundarias al uso de ventiladores mecánicos en niños con bronquiolitis.

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico se establece fundamentalmente por clínica, los aspectos epidemiológicos de la comunidad, la edad del paciente ninguna prueba rutinaria de laboratorio es específica

para esta enfermedad, los signos radiológicos inicialmente pueden ser normales y una vez que se instalan a menudo persisten, aunque el paciente clínicamente ya esté mejor.

El diagnóstico etiológico sólo puede ser fundamentado por aislamiento del virus.

Las gasometrías seriadas son de gran utilidad para valorar el estado de oxigenación del paciente, así como desequilibrio ácido-base.

Los estudios serológicos para determinar niveles de anticuerpos pueden ser de gran valor. Sin embargo, los estudios virológicos de aislamiento y serología tienen poca aplicación clínica directa por lo tardío de los resultados.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS EN EL DIAGNOSTICO:

1. Estudio radiológico: Las características radiológicas encontradas en los estudios realizados por la Dra. Wohl son: en el 61% presentan atrapamiento de aire, 46% engrosamiento peribronquial, 21% consolidación más a menudo de tipo subsegmental y el 12% colapso. (Simpson y colab. 1974) describen hiperaireación difusa de los pulmones por atrapamiento de aire con abatimiento de ambos hemidiafragmas, prominencia del espacio retroesternal, horizontalización de los arcos costales con separación de los espacios intercostales, segmentos o infiltrados peribronquiales que van del hilio a la periferie del pulmón dando una imagen reticular semejantes a las observadas en las neumonias intersticiales de origen viral. En algunos casos puede presentar sombras de consolidación que hacen imposible el diagnóstico diferencial radiológico de la bronquiolitis con neumonía o atelectasia segmentaria.
2. Biometría hemática: suele ser normal y sirve como elemento indirecto a través de su fórmula para detectar la posible asociación bacteriana complicada con bronconeumonía en la cuál hay leucocitosis con neutrofilia.
3. El estudio bacteriológico puede efectuarse en la secreción traqueobronquial, hemocultivo y correlacionar estos con los datos clínicos.
4. El diagnóstico etiológico solo puede ser fundamentado por

aislamiento del virus. Sin embargo, la investigación virológica (directa, serología) no siempre es posible porque no todos los hospitales cuentan con laboratorios de virología.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Para el diagnóstico diferencial se debe considerar el interrogatorio, la exploración física y radiológica cuidadosas para excluir otras causas de obstrucción bronquial.

Uno de los diagnósticos más difíciles de la bronquiolitis, es probablemente con el asma bronquial especialmente al momento de la primera manifestación de la enfermedad ya que ésta se presenta con las mismas características clínicas y radiológicas. Aunque se dice que el asma es raro antes de los 9-12 meses de edad se debe sospechar cuando existen antecedentes familiares de alergia, ataques repetidos en la familia, eosinofilia nasal o periférica y la respuesta inmediata a los broncodilatadores, son sugestivos de asma. Otro diagnóstico diferencial es con laringotraqueobronquitis la cuál está también precedida de una infección de vías respiratorias altas, acompañado de estridor expiratorio e inspiratorio, diferenciándose de la bronquiolitis por la disfonía y la tos laringotraqueal (tos perruna)³⁷

La tos ferina en su estado inicial puede ser clínicamente similar a la bronquiolitis excepto que la cuenta leucocitaria es mayor de $15,000 \text{ mm}^3$, con linfocitosis pronunciada en la tos ferina, siendo todo esto muy raro en la bronquiolitis³⁸.

Excepcionalmente se confunde con cuerpo extraño en vías aéreas. En estos casos la edad en que ocurre, generalmente no suele ser la misma que la de la bronquiolitis. Es de ins-

talación súbita, con cuadro de insuficiencia respiratoria, la exploración física revela hipoventilación del segmento pulmonar afectado, pudiendo auscultarse el "ruido de bandera".

TRATAMIENTO:

El tratamiento, está dirigido a corregir los siguientes factores:

- a) Corregir la hipoxemia.
- b) Proveer adecuadas medidas de sostén.
- c) Disminuir la obstrucción bronquial.
- d) Combatir la sobreinfección.
- e) Controlar las potenciales complicaciones de insuficiencia cardíaca.

El aire inspirado, estará dirigido a corregir la hipoxemia, y éste deberá estar humectado y enriquecido con suficiente oxígeno para mantener un PO_2 arterial mayor de 60 mm. de Hg.

Los lactantes con bronquiolitis pueden estar deshidratados, debido a una ingestión inadecuada de líquidos, por lo tanto, deberá dirigirse el tratamiento a mejorar y mantener un adecuado estado de hidratación. El manejo de las secreciones mediante; aspiraciones frecuentes, cambios de posición del paciente y la palmopercusión son imperativos, además de ambiente húmedo permanente por nebulizador.

El tratamiento con antibióticos esta indicado en los casos más graves de bronquiolitis y en los que se sospecha

fuertemente la presencia de una infección bacteriana sobre agregada³⁸

En el presente trabajo, se usó en forma experimental estimulantes beta-2 adrenérgicos del tipo del salbutamol por aerosol a razón de 1 mgr. en menores de 1 año y 2 mgr. en mayores de 1 año, repitiéndose esta dosis cada 8 hrs. hasta la remisión de la insuficiencia respiratoria. En algunos de estos casos se combinó el aerosol con la vía oral a razón de 15 microgramos por Kg/dosis cada 8 hrs.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio prospectivo y retrospectivo en el hospital infantil privado, sobre el manejo de la bronquiolitis.

El prospectivo abarcó el período comprendido desde el 10. de mayo hasta el 10. de diciembre de 1985.

El retrospectivo incluyó todos los casos de bronquiolitis desde el 10. de enero de 1983 hasta diciembre de 1984, sumando un total de 260 casos.

Para el estudio prospectivo se tomaron 26 lactantes con diagnóstico de bronquiolitis, tanto clínica como radiológicamente demostrados; el grupo de edad considerado abarcó desde el mes hasta los 2 años, independientemente del sexo. Para su manejo se usó salbutamol por aerosol a la dosis de 1 mgr. en menores de 1 año y 2 mgr. en mayores de 1 año, aplicados cada 8 horas en forma intermitente; en algunos de estos pacientes considerados se asoció la inhalación con la vía oral a dosis de 15 microgramos por kilogramo de peso dosis cada 8 horas.

BRONQUIOLITIS
USO DE SALBUTAMOL

Mayo-Dic. 1985	%
Por aerosol	60
Aerosol y V. O.	40

RESULTADOS:

En la revisión retrospectiva de los casos de bronquiolitis desde enero de 1983 hasta diciembre de 1984 se encontró las siguientes características:

Edad. El 83% de los casos correspondió a menores de 1 año de edad, (de estos el 50% fué en menores de 6 meses y 33% de 7 a 12 meses), el 16.9% comprendió a los mayores de 12 meses.

BRONQUIOLITIS
DISTRIBUCION POR EDAD
(1983-1984)

Años	E d a d e n m e s e s		
	1 - 6	7 - 12	+ 12
1983	68	40	23
1984	62	46	21
T O T A L	130	86	44
PORCENTAJE	50	33	16.9

Sexo. En el período estudiado, se encontró mayor incidencia a favor del sexo masculino lo que corresponde a lo hallado por otros autores.

BRONQUIOLITIS
PREDOMINIO DE SEXO

Año	No. casos	S e x o	
		M	F
1983	131	86	45
1984	129	85	44
TOTAL	260	171	89
PORCENTAJE		66	33

Distribución del año. Se sabe que las epidemias de VSR ocurren más frecuentemente en invierno y se repiten brotes epidémicos cada 2 a 3 años. En esta revisión la frecuencia de mayor incidencia ocurrió en los meses de invierno. El promedio de los días de internación no es un parámetro valorable y no debe considerarse con fines estadísticos por tratarse de un hospital privado, ya que en muchas oportunidades a pesar de la mejoría del cuadro clínico el médico es presionado por los familiares para una prolongación de los días de hospitalización innecesarios.

Como parámetro clínico más objetivo se consideró la mejoría de la insuficiencia respiratoria. En el grupo prospectivo se observó que tras la administración de salbutamol, hubo remisión de la insuficiencia respiratoria en el 86.5% de los casos antes de las 24 hrs. de internación.

BRONQUIOLITIS
RESPUESTA CLINICA CON EL
USO DE SALBUTAMOL (26 casos)

Remisión I. Resp.	%
Antes de 24 hrs.	86.5
Después de 24 hrs.	13.5

El estudio retrospectivo fué dividido en 2 grupos; aquellos que recibieron broncodilatadores del tipo de la aminofilina, salbutamol, elixofilina y terbutalina mejorando la insuficiencia respiratoria en las primeras 24 hrs. de haber iniciado el tratamiento, mientras que el grupo que no había recibido este tipo de medicación tardó más tiempo para la resolución del cuadro respiratorio.

BRONQUIOLITIS
USO DE BRONCODILADORES
(Aminofilina, Terbutalina
salbutamol, elixofilina)

Broncodilat.	%
Por aerosol	11.4
I.V., V.O.	34.6
Años 1983 - 1984	

En ambos grupos se usaron antibióticos en su gran mayoría en forma "profiláctica" a pesar de las biometrías hemáticas normales, los antimicrobianos más usados fueron la penicilina sódica cristalina y la ampicilina.

BRONQUIOLITIS
USO DE ANTIBIOTICOS

Ampicilina Pen. sod. Crist.	§
Mayo-Dic. 1985	77.2
Años 1983-1984	79.2

De las complicaciones el mayor número corresponde al grupo retrospectivo predominando las neumonías seguida de insuficiencia cardíaca y derrame pleural.

BRONQUIOLITIS
COMPLICACIONES (1983-84)

	§
Insuficiencia Cardíaca	5.3
Neumonía	17.6
Derrame pleural	0.7

Respecto a los efectos secundarios del salbutamol, no

se detectó ninguno ya que la frecuencia cardiaca y respiratoria se mantuvieron estables.

La cuantificación de IgE, se encontró aumentada levemente en el 60% de los pacientes estudiados del grupo prospectivo, sin que esto tenga que significar necesariamente una reacción atópica presente relacionado al cuadro respiratorio. Los niveles de IgE sérica pueden aumentar a consecuencia de algunas infestaciones parasitarias (helminths) y, más frecuentemente, a continuación de algunas infecciones víricas, especialmente gastroenterales.

DISCUSION.

El uso de estimulantes beta adrenérgicos en la bronquiolitis, ha sido motivo de controversia hasta el momento actual; unos porque aducen que este tipo de drogas no tienen efecto directo sobre la musculatura lisa bronquial por encontrarse esta "inmadura", principalmente durante los dos primeros años de vida. Sin estar en desacuerdo con esta teoría actualmente se diagnostica asma bronquial en lactantes desde los tres meses de edad aceptándose plenamente que dentro la fisiopatología de estos existe el broncoespasmo. ¿Cómo se explica que solo en la bronquiolitis existan las fibras musculares "inmaduras", a pesar, de que ambas patologías son clínicamente si milares, especialmente durante la primera manifestación de la enfermedad es muy difícil diferenciarlos entre sí. De ser cierto, el concepto de las fibras musculares "inmaduras", no debería existir el diagnóstico de asma bronquial en menores de dos años de edad.

A pesar de las muchas controversias sobre la estructura histológica de los bronquiolos y la función de sus componentes estructurales, se siguen usando broncodilatadores con resultados discrepantes en un porcentaje considerable de bronquiolitis.

En este estudio, sobre la respuesta clínica del salbutamol en la bronquiolitis, se observó que el uso de este medicamento favoreció la evolución del cuadro clínico, disminuyendo la

duración de la insuficiencia respiratoria.

CONCLUSIONES:

Las conclusiones obtenidas en éste estudio, son las señaladas a continuación:

1. De acuerdo a la revisión retrospectiva, la bronquiolitis en nuestra institución es una causa bastante frecuente de internación, con mayor incidencia durante el invierno.
2. Edad. El mayor porcentaje corresponde a los menores de 6 meses de edad, haciendo un total de 83% antes del año.
3. Sexo. En el período estudiado se encontró mayor incidencia a favor del sexo masculino sobre el femenino en una relación de 2 a 1 respectivamente.
4. Por tratarse de un hospital privado, los días de internación no es un parámetro fácilmente valorable, ya que muchas veces ésta se vió prolongada por razones familiares o reducidas por motivos económicos.
5. Tanto en el grupo prospectivo como retrospectivo se usaron antibióticos en un promedio de 78% en forma "profiláctica", a pesar de las biometrías hemáticas normales.
6. Como parámetro clínico más objetivo, se consideró la duración y remisión de la insuficiencia respiratoria, observando que tras la administración de salbutamol hubo mejoría y remisión de la insuficiencia en las primeras 24 hrs. des-

pués de haber iniciado el tratamiento. Cabe aclarar que el 95% de estas insuficiencias respiratorias eran catalogadas de leves a moderadas.

7. En la revisión del grupo retrospectivo, se encontró que en el 41% de los casos se usaron broncodilatadores del tipo de la aminofilina, terbutalina, salbutamol y teofilina observándose acortamiento en la evolución del cuadro respiratorio en comparación con los que no recibieron éste tratamiento.
8. Referente a los riesgos y efectos indeseables del salbutamol, clínicamente no se observó ninguna ya que la frecuencia cardiaca y respiratoria se mantuvieron estables.
No se encontró ninguna ventaja de la asociación del aerosol con la vía oral, siendo más beneficioso el uso en aerosol.
9. Los niveles de IgE sérica pueden aumentar por diversos factores (parasitarias e infecciones víricas gastroenterales), por lo tanto, no existe una relación directa con la bronquiolitis a pesar de estar levemente aumentadas en el 60% de los casos.
10. Debido a la escasa población del estudio prospectivo, los resultados no son estadísticamente significativos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- WOHL M.E.B. Y CHERNICK V.: BRONCHIOLITIS AM, REV RESP DIS 118: 759,781,1979
- 2.- HOLT, L.E. THE DISEASES OF INFANCY AND CHILD HOOD, D. AP- PLETON AND CO; NEW YORK, 1901, PP462
- 3.- MORRIS, J.A. BLOUNT, R.F. JR; AND SAUAGE,R.E. RECOVERY OF A CYTOPATHOGENIE AGENT FROM CHIMPANZEEES WITH CORYZA, PROC SEC, EXP, BIOL. MED, 1956, 92, PP511
- 4.- BODINO, J.A.: BRONQUIOLITIS EPIDEMIOLOGIA Y PROBLEMAS DE- IMMUNOPROFILAXIS. REVISTA DEL HOSP. DE NIÑOS, 1970,47 PP- 47
- 5.- KENNETH.: BRONCHIOLITIS, WHAT'S IN THE NAME?, AM J, DIS - CHILD 1983, 137, PP 11-13
- 6.- KENNETH B. ROBERTS; MANUAL OF CLINICAL PROBLEMS IN PEDIA- TRIES, LITTLE, BROWN AND COMPANY, BOSTON, 1984, PP171-172
- 7.- KIN, H.W. ARROBIO, J.I. CHANCOCK, R.M. AND PARROT, R.H.: - EPIDEMIOLOGY OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTIONS - WASHINGTON, D.C. 1973, 98, PP 216
- 8.- SIMMS, D.G., DOWHAM, M.A.P.S., MC. QUILLIN, J., AND GARD- NER, P.S.: RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTIONS IN NORTH -EAST ENGLAND, BR. MED J, 1972, 2, PP 1095
- 9.- GLEZEN, W.P., AND DENNY, F.W.: EPIDEMIOLOGY OF ACUTE LO- -WER RESPIRATORY DISEASE IN CHILDREN, N, ENGL, J, MED 1973 , 288, PP 498
- 10.- DISNEY, M.E. SANDIFORD, B.R., CRAGG, J., AND WOLFF, J.: - EPIDEMIO BRONCHIOLITIS IN INFANTS, BR. MED J, 1960, 1, -- PP 1407
- 11.- HEYCOCK, J.B. AND NOBLE, T.C.: 1230 CASES OF ACUTE BRONC- HIOLITIS IN INFANCY, BR, MED J, 1962, 2, PP 879
- 12.- GARDNER, P.S.: DIAGNOSIS OF BRONCHIOLITIS; HOW ETIOLOGIC, PATHOLOGIC AND CLINICAL DIAGNOSIS CAN BE MADE IN A CORRE- LATED FASHION, PEDIATR, RES, 1977, 11, PP 251

- 13.- GARDNER, P.S, MC QUILLIN, J, AND COURT, S.D. M.: SPECULATION OF PATHOGENESIS IN DEATH FROM RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION BR, MAD. J, 1970,1, PP327
- 14.- CHANOCK, R., FINBERG I: RECOVERY FROM INFANTS WITH RESPIRATORY ILLNESS II, EPIDEMIOLOGIC ASPECTS OF INFECTION IN INFANTS AND YOUNG CHILDREN AM, J, HYG. 1957, 66, PP 291
- 15.- CHANOCK, R.M.: ACUTE RESPIRATORY DISEASE IN INFANCY AND CHILDHOOD: PRESENT UNDERSTANDING AND PROSPECTS FOR PREVENTION, PEDIATRIS, 1965, 36, PP 21
- 16.- JACOBS, J.W. Y COL.: RESPIRATORY SYNCYTIAL AND OTHER VIRUSES ASSOCIATED WITH RESPIRATORY DISEASES IN INFANTS, -- 1971,1, PP 871
- 17.- GLAZEN, P.W. PATHOGENESIS OF BRONCHILITIS; EPIDEMIOLOGIC CONSIDERATIONS, PEDIATR., 1977, 11, PP 239
- 18.- HENDERSON F.W. THE ETIOLOGIC AND EPIDEMIOLOGIC SPECTRUM OF, BRONCHIOLITIS IN PEDIATRIC PRACTICA, JR. PEDIATR., - 1979, 95-2, PP239
- 19.- FEIGIN AND CHERRY, TRATADO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS - PEDIATRICAS, INTERAMERICANA, 1983,1, PP204
- 20.- CAUL, E. Q. WALTER, D.K. CLARKE, S.K.R., AND CORNER B.D. A COMPARISON OF INFLUENZA AND RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTIONS AMONG INFANTS ADMITTED TO HOSPITAL WITH ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS J, HYG. 1976, 77, PP 383
- 21.- SIMPSON, W, HACKING, P.M, COURT, S.D.M., AND CARDNER, P. S.: THE RADIOLOGICAL FINDINGS IN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTIONS IN CHILDREN, THE CORRELATION OF RADIOLOGICAL CATEGORIAS WITH CLINICAL AND VIROLOGICAL FINDINGS, PEDIATR, RADIOL, 1974,2, PP 155
- 22.- RICA, R. P. AND LODA, F.: ROENTGENOGRAPHIC ANALYSIS OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS PNEUMONIA IN INFANTS, RADIOLOGY, 1966,87, PP 1021
- 23.- ROBERT B. MELLINS.: BRONCHILITIS-COMMENTS ON PATHOGENESIS AND, TREATMENT, PEDIATRIS RES, 1977, 11, PP268-269
- 24.- LAINGI, FRIEDEL, YA. P. PL. SIMPSON H. ATOPY PREDISPOSE-

- TO ACUTE BRONCHITIS DURING AN EPIDEMIC RESPIRATORY-SYNCYTIAL VIRUS, BR. ME JR, 1982, 284, PP 1070-1072
- 25.- TAUSSIG LM, HARRIS TR, LEBOWITZ, LUNG FUNCTION IN FANTS AND YOUNG CHILDREN AM REV RES DIS, 1977, 116, PP 233-9
 - 26.- CEDRATO AE, FERRERO MA, MARTINEZ MEYER CA, PUIGGARI JE, BRONQUIOLITIS, BOL MED HIM SEP-OCT, 1980, 37(5), PP 233
 - 27.- MEYER KATTAN, THOMAS CM, KEENS,: PULMONARY FUNCTION ABNORMALITIS IN SYMPTOM-FREE PEDIATR, 1977, 59 (5), PP -- 683-688
 - 28.- PHELAN, P.D, WILLIAMS, H.E., AND FREEMAN, M,: THE DISTURBANCE OF VENTILATION IN ACUTE VIRAL BRONCHIOLITIS, AUST PAEDIATRICS J, 1968, 4, PP 96
 - 29.- KRIEGER, I Y COL.; WORK OF RESPIRATION IN BRONCHIOLITIS AM J DIS CHILD., 1964, 107, PP386
 - 30.- KAPIKIAN AZ, MITCHELL RH, CHANOCK RM, SHVEDOFF RA, STEWART C.E.: AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ALTERED CLINICAL REACTIVITY TO RSU INFECTION IN CHILDREN PREVIOUSLY VACCINATED WITH AN INACTIVATED RS VIRUS VACCINE, AM J EPIDEMIOLOG, 1969; 84, PP405
 - 31.- LAMPRECHT, C.I, KRAUSE LL,E; AND MUFSON, MA,: ROLE OF MATERNAL ANTIBODY IN PNEUMONIA AND BRONCHIOLITIS DUE TO RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS J INFECT. DIS, 1976, 134, - PP 211
 - 32.- SCOTT, R; AND GARDNER, PS,: THE LOCAL ANTIBODY RESPONSE J HYG (CAMB), 1974, 72, PP111
 - 33.- DOWNHAM, M.A.P.S. SCOTT, R; SIMS, D.G. WEBB, J.K.G, AND GARDNER, PS,: BREAST FEEDING PROTECT AGAINST RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTIONS, BR. MED J, 1976,2, PP271
 - 34.- ROSS, C. Y COL.; PATHOGENESIS OF RESPIRATORY SYNCYTIAL-VIRUS DISEASE IN INFANCY, ARCH DIS. CHILD; 1971, 46, -- PP 271
 - 35.- HOGG, J.C., WILLIAMS J., RICHARDSON, J.B, MACKLEM, P.T.- AND THURBLECK, W.M.: AGE AS A FACTOR IN THE DISTRIBUTION OF LOWER- AIRWAY CONDUCTANCE AND IN THE PATHOLOGIC ANATOMY OF OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. N. ENGL. J. MED, 1970. -

- 282, PP 1283
- 36.- GONZALEZ S. , TORALES A.M, GOMEZ B.D, INFECTOLOGIA CLINICA
EDIT. TRILLAS, 1984, PP 80-81
 - 37.- RODRIGUEZ D, E.; BRONQUIOLITIS, HIM, 3 RA EDIC., 1982, PP-
160-161
 - 38.- KEMPE, SILVER, O'BRIEN.; DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PEDIA---
TRICOS, EDIT. MANUAL MODERNO, 5 TA EDICION , 1983, PP 284-
-285
 - 39.- LANGMAN.; EMBRIOLOGIA MEDICA, PANAMERICANA CUARTA EDIC, --
1983; PP 207-210
 - 40.- SHAPIRO B.A, HARRISON R.A, TROUT A.C.; APLICACIONES CLINI-
CAS DE LA TERAPEUTICA RESPIRATORIA, PRENSA MED, MEX, 1983-
PP 444-445
 - 41.- JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO; HISTOLOGIA BASICA, 1977, PP 304
- 305
 - 42.- HUGH A. SAMPSON.; ALERGOLOGIA PEDIATRICA CLIN, PEDIATR, NA
1983, 15, PP 761-765
 - 43.- GALANT, S.P.; SITUACION ACTUAL DE LOS ESTIMULANTES BETA A-
DRENERGICOS. CLIN, PEDIATR, N.A., 1883, PP 914-920
 - 44.- KAYE, OSKI, BARNES.; PEDIATRIA, EDIT, PANAMERICANA, 2DA --
EDIC., 1984, PP 291