

Bronquiolitis. Evaluación del tratamiento basado en la evidencia

Bases clínicas para un consenso asistencial

PROF. ADJ. DRA. MARÍA CATALINA PINCHAK ROSALES

La bronquiolitis es la enfermedad del tracto respiratorio más frecuente durante los 2 primeros años de vida, que ocurre en forma epidémica, con una morbilidad significativa. Su etiología es viral y el agente que con más frecuencia lo causa es el virus respiratorio sincitial (VRS). En la mayoría de los casos es una enfermedad benigna, de curso autolimitado y sólo en ocasiones se requiere hospitalización.

En la práctica, uno de los problemas a los que se enfrenta el pediatra es la ausencia de escalas clínicas sencillas y bien estandarizadas para evaluar la gravedad del niño, así como la falta de acuerdo acerca del tratamiento farmacológico adecuado.

Se ha avanzado poco en el tratamiento, la terapéutica empleada es controvertida y la misma se basa en recomendaciones generales y no en estrategias basadas en la evidencia. Se realizó una revisión de la bibliografía médica, en lo referente a la epidemiología, clínica, escalas clínicas más utilizadas, fisiopatología, así como en la eficacia terapéutica de los diferentes fármacos. Tras el análisis efectuado se concluye que las únicas intervenciones terapéuticas justificables en estos pacientes son el tratamiento de soporte, broncodilatadores y, en los casos graves, el uso de adrenalina nebulizada. No existen evidencias que sustenten el uso de corticoides, antibióticos, inmunoglobulinas o vitamina A. Se realizó en base a esta revisión un protocolo de tratamiento, “guías prácticas clínicas”, basadas en la evidencia sobre el tratamiento de la bronquiolitis.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es una enfermedad respiratoria aguda que genera una morbilidad significativa, siendo una de las principales causas de admisión hospitalaria y uno de los motivos de consulta más frecuen-

Clínica Pediátrica. Centro Hospitalario Pereira Rossell
Comité de Neumología SUP.
Trabajo presentado en las Jornadas de Bronquiolitis
E-mail: Kattypi@adinet.com.uy

tes en las unidades de emergencia pediátrica en los meses de otoño-invierno; lo que justifica el interés de los pediatras tanto en el ámbito asistencial como de investigación.

A pesar de ello, el tratamiento se ha modificado poco, y la estrategia terapéutica empleada carece de evidencias ^(1,2).

DEFINICIÓN

Es una inflamación difusa, aguda, de las vías aéreas inferiores, de naturaleza infecciosa, expresada clínicamente por obstrucción de la vía aérea pequeña, que afecta a niños menores de 2 años.

La utilización de distintos criterios clínicos para definir la bronquiolitis hace difícil establecer comparaciones entre los diferentes estudios publicados, en particular en lo relacionado con la respuesta al tratamiento según los diagnósticos (bronquiolitis, asma del lactante) ⁽³⁻⁷⁾ y con los efectos a largo plazo ⁽⁸⁻¹²⁾.

ETIOLOGÍA

Existe una gran cantidad de agentes etiológicos que pueden causar bronquiolitis: VSR, influenzae, parainfluenzae, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae* ⁽¹³⁾. El virus más frecuente y al que hace referencia la mayoría de las publicaciones es el VRS ⁽¹⁴⁾, que causa el 75% de los ingresos hospitalarios. Con el desarrollo de técnicas de inmunofluorescencia se identifican rápidamente en las secreciones nasofaríngeas los antígenos virales por medio de los anticuerpos monoclonales. También puede realizarse el diagnóstico por medio de cultivo pero es más laborioso, los resultados tardan al menos 7 días, y es más costoso.

FISIOPATOLOGÍA

La inflamación difusa de la vía aérea produce la obstrucción al flujo aéreo que, si es parcial, permite la entrada de aire mediante un mecanismo valvular, por el que se dificulta la salida, provocando atrapamiento aéreo. Si la obstrucción es total se producirá una atelectasia en la zona del pulmón distal a la obstrucción, con la consiguiente alteración ventilación-perfusión. En los lactantes este hecho es más marcado debido a un deficiente desarrollo de las vías colaterales, como los poros de Khon y los canales de Lambert. Estas alteraciones favorecen la aparición de hipoxemia y en situaciones más graves la hipercapnia.

En lo que respecta a la mecánica pulmonar se produce un aumento de la resistencia de la vía aérea, disminución de la distensibilidad pulmonar, originada en parte por el atrapamiento aéreo que provoca un aumento de la capacidad funcional residual (CRF) (figura 1).

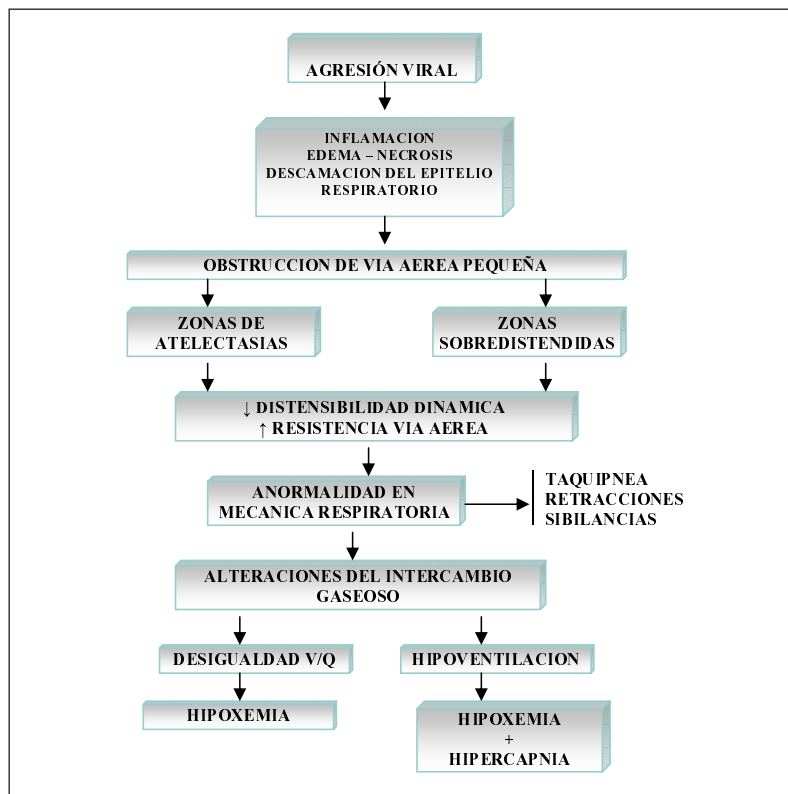


FIGURA 1. Fisiopatología

DIAGNÓSTICO

Es clínico, se basa principalmente en los síntomas. El cuadro clínico se inicia con una infección respiratoria alta y al menos dos a tres días después aparecen síntomas y signos de compromiso de vías respiratorias bajas: tos, fatiga, tirajes, sibilancias y fiebre. Para valorar la gravedad de la bronquiolitis, así como la efectividad clínica de la terapéutica aplicada se han utilizados tradicionalmente diferentes parámetros clínicos. Con el fin de categorizar la gravedad se han agrupado en escalas de puntuación que resultan de gran utilidad⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. De acuerdo al consenso utilizaremos la escala de Taly colaboradores modificada (tabla 1).

Los estudios de funcionalidad pulmonar que cuantifican algunas propiedades de la función respiratoria, en este caso la limitación de los flujos espiratorios; por el momento no son de aplicación general por la necesidad de sofisticados aparatos, el tiempo de realización de las pruebas y, sobre todo, la necesidad de capacitación técnica del personal a cargo de los mismos, para poder realizar una interpretación de los valores obtenidos en estricta relación con la clínica y la respuesta terapéutica.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN EN FUNCIÓN DE LA SEVERIDAD. PUNTAJE DE TAL Y COLABORADORES

<i>Puntaje</i> <i>Edad</i>	<i>Frecuencia respiratoria</i>		<i>Sibilancias</i>	<i>Saturación</i>	<i>Tiraje</i>
	< 6m	>6 m			
0	<40	<30	No	>95%	No
1	41-55	31-45	Fin espiración	<95% C/llanto	Subcostal
2	56-70	46-60	Inspiración espiración	<95% En reposo	Subxifoideo
3	>70	>60	Audibles a distancia	<95% C/oxígeno	Aleteo nasal

Radiología: los hallazgos radiológicos son inespecíficos y no existe un patrón típico de bronquiolitis. Los signos más frecuentes incluyen: atrapamiento aéreo, engrosamiento peribronquiales, consolidaciones segmentarias y atelectasias.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

La bibliografía avala que el 80%-90% de las bronquiolitis es causada por VSR, su presencia es un dato más para confirmar el diagnóstico^(18,19). La detección del VSR se realiza por medio de un test rápido de inmunofluorescencia directa en una muestra de secreciones nasofaríngeas recogidas por aspiración.

Con respecto a otros exámenes complementarios, no está establecida la necesidad de realizarlos en forma sistemática, salvo que se presuma otra patología asociada, compromiso parenquimatoso o que el curso de la enfermedad no sea el esperado (por ejemplo prolongación más allá de 8-10 días) con evolución tórpida. La oximetría de pulso tiene una buena correlación con la presión arterial de oxígeno (PaO₂), por lo que se tiende actualmente a emplear técnicas no invasivas. Si es necesario determinar la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) se realizará una gasometría arterial.

TRATAMIENTO

MEDIDAS DE SOSTÉN

El manejo terapéutico básico de la bronquiolitis se centra en asegurar:

- 1) Hidratación, ya que pueden tener déficit por ingesta insuficiente, vómitos, aumento de las pérdidas por vía aérea debido a la taquipnea, aumento del trabajo muscular, fiebre.
- 2) Oxigenación, administrando oxígeno suplementario en los pacientes hipóxicos (saturación arterial de oxígeno menor de 95%). Estas medidas, junto al control clínico constituyen el tratamiento de uso generalizado y uniformemente aceptado ⁽¹⁸⁾. Las evidencias directas sobre las que se apoya esta terapéutica son escasas, la mayoría constituyen extrapolaciones de datos de revisiones sucesivas, opiniones y consensos de expertos ^(19,20).

FISIOTERAPIA

No existen evidencias directas que demuestren que sea beneficiosa en estos pacientes. Es necesario la realización de estudios aleatorios controlados (EAC) con muestras de mayor tamaño para afirmar, o no, definitivamente su rol en la bronquiolitis ^(21,22). En nuestro medio se emplea con buenos resultados subjetivos.

BRONCODILATADORES

B2 agonista: se ha postulado el uso beneficioso de los broncodilatadores en el tratamiento sintomático. Existen dos revisiones sistemáticas sobre el uso de estos fármacos en la bronquiolitis. Kellner y colaboradores ⁽²³⁾ y Flores y Horwitz ⁽⁶⁾, demuestran que su uso mejora discretamente las puntuaciones clínicas en los grados leves y moderados, no mejorando la saturación de O₂ el número de ingresos ni la duración de los mismos.

Hay que destacar que en el trabajo de Kellner existe heterogeneidad de los estudios aleatorios controlados incluidos; ya que incluye B2 agonistas, agentes adrenérgicos y anticolinérgicos, además de la inclusión de pacientes con sibilancias recurrentes mayores de un año. La revisión de Flores y Horwitz únicamente incluye niños tratados con B2, detectando una mejoría mínima en la saturación y la frecuencia cardíaca, sin cambios en la frecuencia respiratoria, número de ingresos ni duración de la hospitalización. A pesar de las evidencias, el uso de B2 en la práctica clínica es muy extendido, cercano al 80%, y rara vez se la retira luego de iniciado el tratamiento ⁽⁵⁾.

ADRENÉRGICOS

Debido al potencial efecto vasoconstrictor mediado por los receptores alfa del árbol bronquial que se sumaría al efecto beta (broncodilatador), justificaría su uso para mejorar la obstrucción al flujo aéreo. Las evidencias sugieren que la adrenalina es superior a los efectos de los B2 agonistas sin presentar efectos secundarios importantes, con mejoría en la puntuación clínica, saturación y la disminución en el número de ingresos ^(3,24-28). De cualquier manera es funda-

mentar realizar estudios para valorar los efectos a mediano y largo plazo.

ANTICOLINÉRGICOS

los trabajos realizados sobre el uso de anticolinérgicos solos o en combinación con los B2 adrenérgicos no han demostrado efectos beneficiosos en el tratamiento de la bronquiolitis⁽²⁹⁻³¹⁾.

CORTICOIDES

Existen numerosas revisiones sistemáticas de alta calidad que demuestran que el uso de corticoides por vía inhalada, o sistémica, no presenta beneficios en la etapa aguda ni en la evolución de estos niños y presenta, además, efectos adversos bien documentados como hiperglucemia e inmunosupresión, entre otros⁽³²⁻³⁹⁾.

ANTIBIÓTICOS

Las evidencias indican que la infección por VSR no predispone a la sobreinfección bacteriana^(40,41), se estima que existe un alto porcentaje (60%-81%) de lactantes con diagnóstico de bronquiolitis que reciben antibióticos^(42,43). No está recomendada su indicación sistemática, quedando recomendada su administración en los pacientes con un foco bacteriano documentado, otitis media aguda, sinusitis y neumonía (con hallazgos radiológicos positivos y negatividad de estudios virales)⁽⁴⁴⁾.

RIBAVIRINA

No existen evidencias de que la utilización de este fármaco disminuya la mortalidad, duración de la ventilación mecánica y el tiempo de estadía en centros de cuidados intensivos en pacientes con bronquiolitis grave⁽⁴⁵⁾.

VITAMINA A

Las concentraciones séricas de vitamina A en los pacientes con bronquiolitis eran bajas, lo que motivó estudios con suplementación de dicha vitamina, demostrando una ausencia total de beneficios⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.

CRITERIOS DE EGRESO

Score de Tal menor de 5.

Saturometría con aire ambiental con el paciente despierto y sin secreciones de la vía aérea mayor o igual a 95%. Instruir sobre la necesidad de los controles y la importancia de la continuidad de la medicación en domicilio. Evaluar cuidadosamente los factores de riesgo.

Factores de riesgo: edad menor de 6 semanas, prematurez, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía congénita (HTP), fibrosis quística, inmunodeficiencia congénita o adquirida.

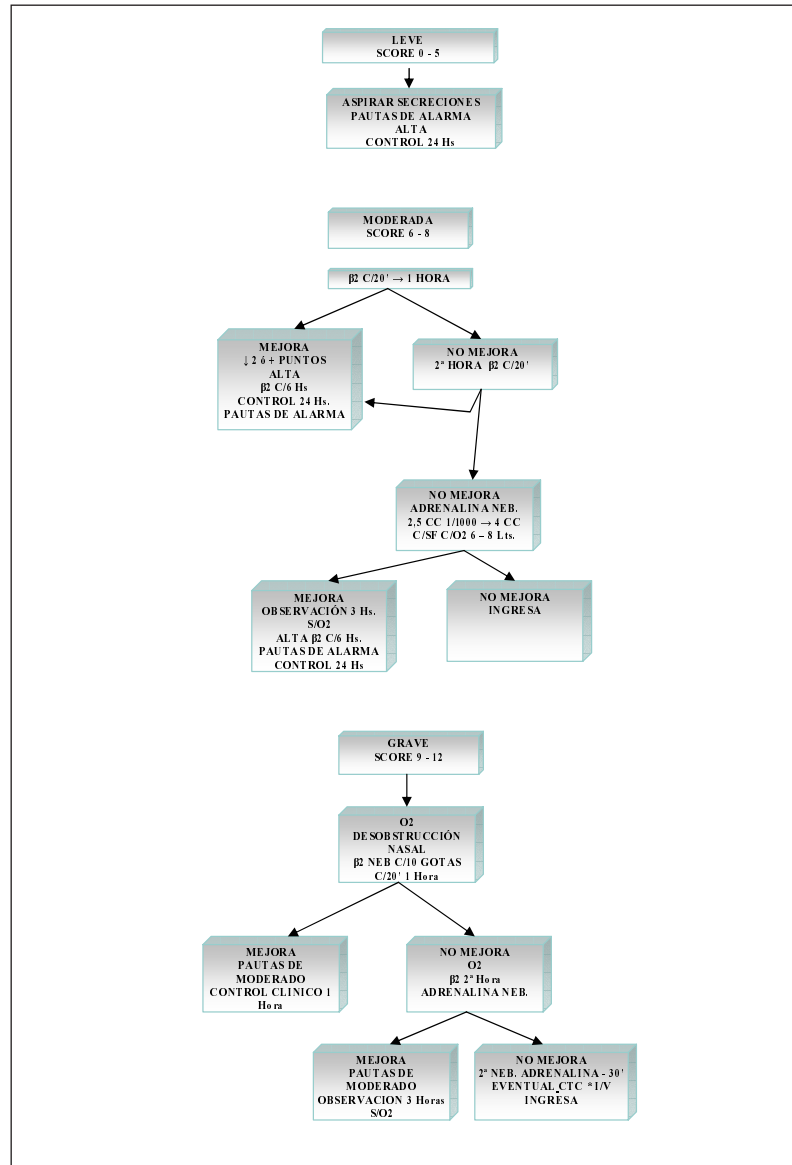


FIGURA 2. Tratamiento de la bronquiolitis. Algoritmo orientador para decisiones
* CTC: corticoides

COMPLICACIONES

Son poco frecuentes. En la etapa aguda: insuficiencia respiratoria, apneas, atelectasias y sobreinfección bacteriana. A mediano y largo plazo la presencia de sibilancias recurrentes (30%-40%) y enfermedad pulmonar crónica (bronquiolitis obliterante).

PREVENCIÓN

A pesar de que la mortalidad es baja, la morbilidad no es despreciable y afecta de manera especial a los niños menores de 24 meses con factores de riesgo, por lo que es de suma importancia evitar su exposición en el medio hospitalario, ya que hay un riesgo elevado de infección nosocomial, así como en la comunidad.

Para prevenir la infección por VRS^(50,51), se han estipulado dos tipos de medidas: inmunización activa y las inmunoglobulinas para conseguir una inmunización pasiva frente al virus. La búsqueda de una vacuna efectiva ha sido infructuosa hasta el momento actual.

Los anticuerpos monoclonales frente al VRS (palimizumab), fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) en junio de 1998. La dosis recomendada es 15 mg/kg, administrada por vía intramuscular, una vez al mes durante los meses de epidemia⁽⁵²⁾. Las indicaciones de estos anticuerpos monoclonales contra el VRS siguen las indicaciones de la Academia Americana de Pediatría a las cuales se adhiere la Sociedad Uruguaya de Pediatría⁽⁵³⁾: niños menores de 2 años con enfermedad pulmonar crónica (EPC) que requieran, o hayan requerido, en los últimos 6 meses previo a la epidemia tratamiento continuo con oxígeno, broncodilatadores, diuréticos en los 6 meses previos al inicio de la epidemia.

Lactantes menores de 32 semanas de gestación o menos si son menores de 6 meses al inicio de la epidemia, aun cuando no tengan EPC.

Lactantes nacidos de 28 semanas o menos de gestación, sin EPC, si son menores de 12 meses de edad al inicio de la epidemia.

Niños con cardiopatía congénita, menores de 12 meses de edad al inicio de la epidemia, si requieren medicación para controlar la falla cardíaca, tienen hipertensión pulmonar crónica, tienen cardiopatía congénita cianótica. No está indicado en niños con corrección quirúrgica completa o niños con cardiopatía congénita sin repercusión hemodinámica.

Se ha pretendido actualizar y fomentar la aplicación de la pediatría basada en la evidencia en lo que respecta a bronquiolitis aguda. Se ha realizado una búsqueda y análisis crítico de las mejores evidencias existentes, sin olvidarnos de que el proceso de la medicina basado en la evidencia está incompleto ya que requiere la aplicación práctica en el paciente individual y la evaluación posterior a su uso⁽⁵⁴⁾. Deben integrarse las evidencias mostradas, la experiencia de los profesionales en la asistencia médica y el mejor juicio clínico frente a cada paciente individual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Everard ML.** Acute bronchiolitis and pneumonia in infancy resulting from respiratory syncytial. In: Tauusig LM, Landau LI, eds. *Pediatric respiratory medicine*. St Louis: Mosby, 1999: 580-95.
2. **Wohl MEB.** Bronchiolitis. In: Chernick V, Boat TF, eds. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 473-85.
3. **Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I.** Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 284-8.
4. **Schuh S, Coates A, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M, et al.** Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis (abstract). *Acad. Emerg Med* 2001; 8: 417.
5. **Lugo RA, Salyer JW, Dean JM.** Albuterol in acute bronchiolitis continued therapy despite poor response? *Pharmacotherapy* 1998; 18: 198-202.
6. **Flores G, Horwitz RI.** Efficacy of beta 2 agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 100: 233-9.
7. **Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL.** Systemic corticosteroids in infants bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: E44.
8. **Kneyber MCJ, Steyberg EW, De Groot R, Moll HA.** Long term of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89: 654-60.
9. **Van Woensel JB, Kimpel JL, Sprikkelman AB, Ouwehand A, Van Aelde- ren WM.** Long term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 92-96.
10. **Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ.** Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 181-182.
11. **Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H.** Airway responsiveness in infants following bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 6-10.
12. **Kajosaari M, Syvanen P, Forars M, Juntenen B, Ackman K.** Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allerg Immunol* 2000; 1: 198-202.
13. **Freythuth F, Vabret A, Gouarin S, Petitjean J, Campet M.** Epidemiology of respiratory virus infections. *Allerg Immunol (Paris)* 2001; 33: 66-9.
14. **Makela MJ, Ruuskanen O, Ogra PL.** Treatment of respiratory syncytial virus infections in children. *Ann Med* 1994; 26: 341-3.
15. **Downes JJ, Vidyasagar D, Bogas TR Jr, Morrow JM.** Respiratory distress syndrome of newborn infants. I. New clinical scoring system (RDS score) with acid-base and blood gas correlations. *Clin Pediatr (Phila)* 1970; 9: 625-31.
16. **Downes JJ, Wood DW, Harwood I, Sheinkopf HN, Raphaely RC.** Intravenous isoproterenol infusion in children with severe hypercapnia in asthmaticus. Effects on ventilation, circulation and critical score. *Crit Care Med* 1973; 1: 63-8.
17. **Wood DW, Downes JJ.** Intravenous isoproterenol in the treatment of respiratory failure in childhood status asthmaticus. *Ann Allergy* 1973; 31: 607-10.
18. **Lugo RA, Nahata M.** Pathogenesis and treatment of bronchiolitis. *Clin Pharm* 1993; 12: 95-116.
19. **Pilar Orive FJ, Casado Flores J, Garcia Teresa MA, Rodríguez Nuñez A, Quiroga Ordoñez E, Cambra Lasaosa F, et al.** Infecciones respiratorias

- agudas en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos. Estudio Prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 138-42.
20. **Kimpen JL, Schaad UB.** Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 479-81.
 21. **Webb MS, Martin JA, Cartlidge PH, Ng YK, Wright NA.** Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1078-9.
 22. **Viviano GG, Reale A, Iannelli M.** Validity and limitations of respiratory physiotherapy in children. *Pediatr Med Chir* 1990; 12: 155-6.
 23. **Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE.** Bronchodilators for bronchiolitis. *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2001.
 24. **Kristjansson S, Lodrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegard IL, Carlsen KH.** Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993; 69: 650-4.
 25. **Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP.** A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment for bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 126: 1004-7.
 26. **Reijonen T, Korppi M, Pitkakangas S, Tenhola S, Remes K.** The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 686-92.
 27. **Sanchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V.** Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993; 122: 145-51.
 28. **Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH.** Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med* 2000; 94: 709-14.
 29. **Schuh S, Jonson D, Canny G, Reissman J, Shields M, Kovesi T, et al.** Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992; 90: 920-3.
 30. **Seidenberg J, Masters JB, Olinsky A, Phelan PD.** Effect of ipratropium bromide on respiratory mechanics in infants with acute bronchiolitis. *Aust Paediatr J* 1987; 23: 169-72.
 31. **Henry RL, Milner AD, Stokes GM.** Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983; 58: 925-6.
 32. **Connolly JH, Field CM, Glasgow JF, Slattery CM, Mac Lynn DM.** A double blind trial of prednisolone in epidemic bronchiolitis due to red respiratory syncytial virus. *Acta Paediatr Scand* 1969; 58: 116-20.
 33. **De Boeck K, Van der Aa Pierde S, Corbeel L, Eeckels R.** Respiratory Syncytial virus bronchiolitis: a double blind dexamethason efficacy study. *J Pediatr* 1997; 131: 919-21.
 34. **Richter H, Seddon P.** Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998; 132: 849-53.
 35. **Cade A, Brownlee KG, Conway SP.** Randomised placebo-controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 126-30.
 36. **Wong JY, Moon S, Beardsmore C, O'Callaghan C, Simpson H.** No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 388-94.
 37. **Berger I, Argaman Z, Schwartz SB.** Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 162-6.

38. **Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM.** Dexamethasone in salbutamol treated in patients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997; 130: 191-6.
39. **Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL.** Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: 849.
40. **Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CI, Pincus PH.** Risks of secondary bacterial infection in infants hospitalized with RSV infection. *J Pediatr* 1988; 113: 266-71.
41. **Davies HD, Mathlow A, Petric M, Glazier R, Wang EEL.** Prospective comparative study of viral, bacterial and atypical organism identified in pneumonia and bronchiolitis in hospitalized Canadian infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 371-5.
42. **Henderson M, Rubin E.** Misuse of antimicrobials in children with asthma and bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 214-5.
43. **Samson L, Cooke C, Mac Donald N.** Análisis of antibiotic use and misuse in children hospitalized with RSV infection. *Paediatr Chil Health* 1999; 4: 195-9.
44. **Friis B, Andersen P, Brenøe E, Hornsleth A, Jensen A, Knudsen FU, et al.** Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis: a prospective randomized study. *Arch Dis Child* 1984; 59: 2038-45.
45. **Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farell CA, Lacroix J.** Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 829-34.
46. **Quinlan KP, Hyani KC.** Vitamin A and respiratory syncytial virus infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 25-30.
47. **Dowell SF, Papic Z, Bresee JS, Larrananaga C, Mendez M, Sowell AL, et al.** Treatment of respiratory syncytial virus infection with vitamin A: A randomized, placebo-controlled trial in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 782-6.
48. **Kjohlhede CL, Chef FJ, Gadomski AM, Marroquin DP.** Clinical trial of vitamin A as adjuvant treatment for lower respiratory tract infections. *J Pediatr* 1995; 126: 807-12.
49. **Bresee JS, Fisher M, Dowell SF, Johnston BD, Biggs VM, Levine RS, et al.** Vitamin A therapy for children with respiratory syncytial virus infection: a multicenter trial in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 777-82.
50. **Hashmi NA, Cosgrove JF, Mac Mahon P.** Prophylaxis in RSV infection (Palivizumab) is it worthwhile? *Ir Med J* 2000; 93: 284.
51. **Toms GL.** Respiratory Syncytial Virus: virology, diagnosis and vaccination. *Lung* 1990; 168 (Suppl): 388-95.
52. **The impact RSV Study Group.** Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduced hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-7.
53. **Sociedad Uruguaya de Pediatría. Comité de Neonatología; Comité de Neumología.** . Indicaciones para el uso de Palivizumab. *Bol Informativo SUP* mayo 2005; 14 (1): 5.
54. **Guyatt GH, Sinclair J, Cook D, Glasziour P.** User's guides to the medical literature: XVI How to use a treatment recommendation. *JAMA* 1999; 281: 1836-43.