

## Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basada en la evidencia

F. Martín-Torres, A. Rodríguez Núñez y J.M. Martín Sánchez

Servicio de Críticos y Urgencias Pediátricas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 345-354)

La bronquiolitis es la infección respiratoria más frecuente durante la lactancia, y causa de una morbilidad significativa. Se ha avanzado poco en su tratamiento, y es en numerosos casos la terapia empleada controvertida, y apoyada fundamentalmente en recomendaciones generales y no en estrategias basadas en la evidencia. En la presente revisión se han analizado las pruebas disponibles sobre el tratamiento de la bronquiolitis aguda (entendida como un primer episodio de bronquiolitis aguda por virus respiratorio sincitial en un lactante menor de 12 meses sin enfermedad previa), siguiendo la metodología de la medicina basada en la evidencia. Tras el análisis efectuado se concluye que las únicas intervenciones terapéuticas justificables en estos pacientes son el tratamiento de soporte, la adrenalina nebulizada y la ventilación mecánica. Medidas terapéuticas como fisioterapia, nebulización, heliox o surfactante, entre otras, requieren nuevos estudios aleatorizados controlados que definan mejor su utilidad. No existen evidencias que sustenten el uso de corticoides, betaadrenérgicos, antibióticos, inmunoglobulinas, interferón, vitamina A o ribavirina en este grupo de pacientes. Finalmente, creemos que sería interesante la realización de una revisión de consenso nacional para la implementación de guías prácticas clínicas "basadas en la evidencia" sobre el tratamiento de la bronquiolitis aguda.

### Palabras clave:

*Lactante. Revisión. Medicina basada en la evidencia. Bronquiolitis aguda. Virus respiratorio sincitial. Tratamiento. Recomendaciones prácticas.*

### ACUTE BRONCHIOLITIS: EVIDENCE-BASED THERAPY

**Bronchiolitis is the leading cause of lower respiratory tract infection in infants and produces significant morbidity. Limited progress has been made in the treatment of this disease and, in many cases, the therapy employed is controversial and mainly based on general recommenda-**

**tions and not on evidence-based strategies. This report uses evidence-based methodology to provide a critical review of the data available on the treatment of acute bronchiolitis (understood as the first episode of respiratory syncytial virus bronchiolitis in a previously healthy infant). After this analysis, we conclude that the only justifiable therapeutic interventions in these patients are supportive treatment, nebulized epinephrine and mechanical ventilation. Other therapies such as physiotherapy, nebulization, heliox, anticholinergics or exogenous surfactant, among others, require further randomized controlled trials to determine their utility. No evidence supports the routine use of corticosteroids, beta-adrenergic drugs, antibiotics, immunoglobulins, interferon, vitamin A or ribavirin in these patients. Finally, we consider that a national consensus review for the implementation of evidence-based clinical practical guidelines on the management of acute bronchiolitis would be of great interest.**

### Key words:

*Infant. Review. Evidence-based medicine. Acute bronchiolitis. Respiratory syncytial virus. Treatment. Practice guidelines.*

### INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es la infección respiratoria de vías aéreas inferiores más frecuente durante la lactancia, lo que unido a una significativa morbilidad, justifican el interés generalizado que despierta entre los pediatras tanto en el ámbito práctico como de investigación<sup>1-3</sup>. A pesar de ello, el tratamiento de la bronquiolitis se ha modificado poco a lo largo de los años, no existen tratamientos cuya efectividad se haya demostrado y, por lo tanto, en muchos casos, la estrategia terapéutica empleada carece de evidencias<sup>1-3</sup>.

El objetivo de esta revisión es analizar y actualizar las recomendaciones terapéuticas en la bronquiolitis aguda, basándonos en el nivel de evidencia actualmente existente. Las variables potenciales que se deben considerar en

**Correspondencia:** Dr. F. Martín-Torres.  
Servicio de Críticos y Urgencias Pediátricas.  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.  
A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela.  
Correo electrónico: fedemartinon@hotmail.com

Recibido en junio de 2001.

Aceptado para su publicación en junio de 2001.

**TABLA 1. Niveles de evidencia considerados y aplicados a los estudios seleccionados en la búsqueda bibliográfica**

Nivel de evidencia	Definición
1	Estudios aleatorios controlados, con muestras grandes y resultados significativos ( $p < 0,05$ )
2	Estudios aleatorios controlados, con muestras pequeñas y/o con resultados neutros ( $p = NS$ )
3	Estudios prospectivos observacionales no aleatorizados
4	Estudios retrospectivos observacionales no aleatorizados
5	Series de pacientes, opinión de expertos o consensos
6	Experimentación animal
7	Extrapolaciones razonables a partir de datos existentes o revisiones
8	Conjeturas racionales, sentido común

este trabajo son múltiples y exceden la pretensión del mismo; por ello, se han establecido acotaciones, centran-do la discusión en el paciente tipo: lactante menor de 12 meses, previamente sano, que padece un primer epi-sodio “típico” de bronquiolitis aguda por virus respira-torio sincitial (VRS). Se han excluido del estudio los pacien-tes con enfermedad previa (displasia broncopulmonar, inmunodeficiencias, cardiopatías, atopia, fibrosis quística), los mayores de un año y los que padecen un segun-do o ulterior episodio de bronquiolitis.

**METODOLOGÍA EMPLEADA**

Para cada tratamiento analizado se han planteado las si-guientes cuestiones:

1. ¿En lactantes menores de 12 meses previamente sanos con un primer episodio típico de bronquiolitis aguda, el tratamiento “X” consigue una mejora sintomática expresa-da como la mejoría en su puntuación clínica, y/o la dismi-nución en sus requerimientos de oxígeno suplementario?

2. ¿En lactantes menores de 12 meses previamente sa-nos con un primer episodio típico de bronquiolitis aguda es útil el tratamiento “X” para mejorar el pronóstico del paciente, expresado como el acortamiento de la estancia hospitalaria y la incidencia y frecuencia ulterior de crisis de hiperreactividad bronquial?

Este trabajo se ha realizado siguiendo la estrategia em-pleada en la “medicina basada en la evidencia” para la valoración de medidas terapéuticas<sup>4-8</sup>: a) búsqueda bi-bliográfica; b) determinación del “nivel de evidencia” de los estudios seleccionados (tabla 1); c) evaluación crítica de la calidad de cada estudio, y d) integración de las evi-dencias en un tipo concreto de recomendación final (ta-bla 2).

La revisión bibliográfica se ha realizado a través de Medline y la Cochrane Library, suplementándose con re-ferencias adicionales localizadas a través de la bibliogra-fía listada en los artículos, siguiendo una estrategia de búsqueda estándar<sup>5</sup>. Todos los artículos seleccionados se clasificaron en niveles de evidencia de 1 a 8 (de mayor a menor calidad de la evidencia) (tabla 1) y posteriormen-te se analizaron críticamente según su calidad y fuerza metodológicas, así como la validez, magnitud y precisión de sus resultados<sup>4-8</sup>. Finalmente, se han integrado en una recomendación práctica final, graduada de A a E (de “me-jor” a “peor” nivel) (tablas 2 y 3).

**TRATAMIENTO DE SOPORTE**

El manejo terapéutico básico de la bronquiolitis aguda se centra en asegurar la oxigenación e hidratación del pa-ciente, administrando oxígeno suplementario en los pa-cientes hipóxicos (saturación arterial de oxígeno  $< 92\%$ ) y garantizando una adecuada hidratación, si es posible por vía oral/enteral o en su defecto por vía parenteral<sup>2,3,9-15</sup>. Estas medidas, junto con una monitorización adecuada, constituyen el tratamiento de soporte de uso generalizado y uniformemente aceptado<sup>2,3,13-15</sup>. Las evidencias directas sobre las que se apoya esta terapia son escasas<sup>9-12</sup>, y la mayoría constituyen extrapolaciones de datos obtenidos

**TABLA 2. Grados de recomendación: clasificación según el nivel de evidencia, significación e implicaciones prácticas**

Clase	Evidencias	Revisión de consenso	Recomendación práctica
A	Nivel óptimo (1 o más estudios de nivel 1)	Evidencias excelentes, eficacia probada, recomendación definitiva	Siempre aceptable, seguridad probada definitivamente
B	Nivel elevado-bueno	Evidencias buenas, aceptable y útil	Aceptable, segura y útil, posible “tratamiento de elección”
C	Nivel regular-bajo	Evidencias regulares, pero aceptable y útil	Aceptable, segura y útil, posible “tratamiento alternativo”
D	Alguna evidencia, incompleta o con resultados contradictorios	Evidencia limitada para establecer una recomendación	Aplicable, aunque reconociendo sus limitaciones
E	No hay evidencia positiva o evidencia de efecto perjudicial	Inaceptable, carente de beneficio, puede ser peligrosa	No recomendada

en otros procesos, perpetuadas en sucesivas revisiones y consensos de expertos (estudios de nivel 5 y 7)<sup>2,3,13-15</sup>. Sin embargo, la imposibilidad ética de realizar en la actualidad estudios aleatorios controlados (EAC) sobre estas medidas terapéuticas, mantiene de forma consensuada el grado B de recomendación para dicha práctica.

### HUMIDIFICACIÓN/NEBULIZACIÓN TEMPLADA

A pesar de su uso prácticamente generalizado, sorprende que existan muy pocos estudios que evalúen el papel de la nebulización/humidificación templada en el tratamiento de la bronquiolitis aguda<sup>1,14-17</sup>. En ellos no se ha demostrado que la nebulización/humidificación templada sea beneficiosa, y tampoco existen pruebas de que la humidificación en sí misma tenga ningún efecto positivo para estos pacientes, entre otras razones porque son pocas las gotas de vapor que alcanzan el tracto respiratorio inferior, donde se espera actúe licuando las secreciones<sup>2</sup>. Por otra parte, no está muy claro si la humidificación es totalmente inocua en estos pacientes. La escasez de evidencias, la eventual posibilidad de efectos adversos, y su inclusión repetida en revisiones y consensos de expertos, mantienen a nuestro juicio el nivel de recomendación clase D para esta práctica, a la espera de estudios de nivel 1 que definan con mayor precisión su papel.

### FISIOTERAPIA

Aunque se emplea de forma rutinaria, no existen evidencias directas que demuestren que la fisioterapia respiratoria sea beneficiosa en estos pacientes<sup>18-20</sup>. Por lo tanto, el grado de recomendación actual de esta práctica es clase D, y sería interesante la realización de EAC con muestras grandes para elucidar definitivamente su papel en la bronquiolitis.

### BRONCODILADORES

#### Beta-2-agonistas

Se ha postulado que el efecto broncodilatador de los beta-2-agonistas podría ser beneficioso en el tratamiento sintomático de la bronquiolitis. Existen dos revisiones sistemáticas fundamentales sobre los broncodilatadores en el tratamiento de la bronquiolitis: Kellner et al<sup>21</sup>, en la primera, recogen 8 EAC con un total de 485 niños y Flores y Horwitz<sup>22</sup>, en la segunda, incluyen 5 EAC con 251 niños. Ambos estudios demuestran que los broncodilatadores mejoran discretamente las puntuaciones clínicas de niños con bronquiolitis leve y moderada, aunque no producen una mejoría significativa en la saturación de oxígeno ni disminuyen el porcentaje y duración de los ingresos.

Hay que reseñar en el trabajo de Kellner et al<sup>21</sup>, la heterogeneidad de los EAC incluidos, que incluye además de los beta-2-agonistas, agentes adrenérgicos y anticolí-

**TABLA 3. Resumen de los grados de recomendación de los diferentes tratamientos teóricamente aplicables en un primer episodio de bronquiolitis aguda en un lactante previamente sano, basados en los niveles de evidencia actualmente existentes**

Intervención terapéutica	Grado de recomendación
Soporte: monitorización + oxígeno + hidratación	B
Fisioterapia respiratoria	D*
Nebulización/humidificación	D*
Broncodilatadores	
Betaagonistas	E
Adrenérgicos	B*
Anticolinérgicos	D*
Corticoides	E
Antibióticos	E
Ribavirina	E
Heliox	C*
Inmunoglobulinas	E
Anticuerpos monoclonales	D*
Vitamina A	E
Hierbas chinas (Shuan Huang Lian)	D*
Interferón	E
Xantinas	E
Ventilación mecánica	A
Surfactante exógeno	D*
Óxido nítrico	E
Ventilación de alta frecuencia oscilatoria	D*
Oxigenación de membrana extracorpórea	C

\*Intervenciones terapéuticas que podrían mejorar su nivel de recomendación si se acumularan nuevas evidencias con estudios aleatorios controlados de alta calidad.

nérgicos. Aun así, la mejoría global en la escala de puntuación clínica, calculada incluyendo todos los EAC, es mínima como para que tenga importancia clínica real, y además, el subgrupo de EAC donde el efecto beneficioso era más marcado, era también el más débil desde el punto de vista metodológico, sobre todo por la inclusión indiscriminada de pacientes con sibilancias recurrentes mayores de un año (asmáticos). La revisión sistemática de Flores y Horwitz<sup>22</sup> únicamente incluye beta-2-agonistas y sólo detecta una mejoría mínima en la saturación de oxígeno y en la frecuencia cardíaca, sin cambios en la frecuencia respiratoria y la tasa y duración de la hospitalización. Por otro lado, la puntuación clínica podría verse afectada por la acción que los broncodilatadores pueden tener sobre la "apariencia" clínica del niño a través de un efecto estimulante general no relacionado con sus efectos sobre la función respiratoria<sup>23</sup>, ni tampoco pueden olvidarse las evidencias nivel 1 y 2 que demuestran la existencia de múltiples posibles efectos adversos derivados del uso de beta-2-agonistas en estos pacientes, incluyendo crisis hipóxicas<sup>21,24-26</sup>. Por todo ello, los beta-2-ago-

nistas no deben ser utilizados de forma sistemática en el tratamiento de un primer episodio de bronquiolitis aguda de lactantes previamente sanos (recomendación clase E). Su posible utilidad en una subpoblación específica de pacientes, mayores de 6 meses, con marcada hiperreactividad bronquial y/o sibilancias recurrentes y/o riesgo de desarrollo de asma, está por determinar (recomendación clase D), máxime cuando se trata de una población de difícil identificación. En cualquier caso, si se utiliza un beta-2-agonista, éste debería ser suspendido si en el plazo de 60 min de su aplicación no se objetiva mejoría alguna<sup>1,27</sup>. A pesar de las evidencias señaladas, el uso de beta-2-agonistas en este contexto clínico continúa siendo una práctica muy extendida, cercana al 80%<sup>6</sup> y, además, una vez iniciado el tratamiento, rara vez se retira aunque se haya comprobado la ausencia de efectos positivos para el paciente<sup>28</sup>.

### Adrenérgicos

La justificación del uso de adrenérgicos no selectivos en la bronquiolitis sería su potencial efecto vasoconstrictor mediado por los receptores alfa del árbol bronquial, que se sumaría al efecto beta (broncodilatador) en el alivio de la obstrucción al flujo aéreo. Las evidencias existentes

sugieren que la adrenalina es superior a los beta-2-agonistas puros y/o placebo en el tratamiento de la bronquiolitis aguda, sin presentar efectos secundarios relevantes, según resultados basados en la mejoría de la puntuación clínica y de la oxigenación<sup>29-34</sup>, su beneficio sobre la función respiratoria<sup>34,35</sup> y la disminución en el porcentaje de ingresos<sup>30,33</sup> (tabla 4). Aunque es posible que sean necesarios estudios con mayor número de pacientes y que evalúen más claramente su papel a medio y largo plazo, en el momento actual, la adrenalina constituye el agente broncodilatador de elección en el tratamiento de la bronquiolitis aguda y una opción terapéutica clase B en estos pacientes.

### Anticolinérgicos

Los estudios publicados sobre el uso de agentes anticolinérgicos solos o en combinación con beta-2-agonistas en el tratamiento de la bronquiolitis aguda no han demostrado efectos beneficiosos<sup>36-41</sup>. Una revisión sistemática reciente (6 EAC) sobre el papel de los agentes anticolinérgicos en el tratamiento de lactantes "sibilantes" menores de 2 años, excluyendo los afectados de bronquiolitis aguda, no encontró diferencias frente al placebo ni en la respuesta clínica inicial en urgencias (saturación

TABLA 4. Descripción de los principales estudios sobre adrenalina en el tratamiento de la bronquiolitis aguda

Autor (año)	Número*	Edad (meses)	Nivel**	Calidad***	Pauta	Variable estudiada	Resultado	Comentario
Lenney (1978)	21	2-17	3	Regular	Adrenalina frente a fenilefrina	Función pulmonar	No diferencias	Estudio en lactantes sibilantes recurrentes. Grupo heterogéneo
Lowell (1987) <sup>32</sup>	30	3,1-14	2	Alta	Adrenalina frente a placebo	Puntuación	+++	Utiliza adrenalina subcutánea
Kristjánsson (1993) <sup>29</sup>	21	2-17,5	2	Regular	Adrenalina frente a placebo	Puntuación PO <sub>2</sub> SaO <sub>2</sub>	+ +++ ++	Un 38% tenía antecedentes asmáticos. No repercusión en frecuencia cardíaca
Sánchez (1993) <sup>34</sup>	24	4-10	2	Alta	Adrenalina frente a salbutamol	Puntuación Función pulmonar	+++ +++	Mejoría de un 20% en la puntuación, y en las resistencias pulmonares frente a salbutamol
Menon (1995) <sup>30</sup>	42	6-12	2	Alta	Adrenalina frente a salbutamol	SaO <sub>2</sub> Tasa ingreso	+ +++	Disminuye riesgo absoluto de hospitalización un 48% frente a salbutamol
Reijonen (1995) <sup>31</sup>	100	1-24	1	Alta	Adrenalina frente a salbutamol frente a placebo	Puntuación	+++	A la hora, no diferencias en SaO <sub>2</sub> entre grupos
Henderson (1995)	11	10-18	3	Regular	Adrenalina	Función pulmonar	No efecto	Sólo incluye lactantes mayores sibilantes recurrentes
Lodrup (2000) <sup>35</sup>	23	5,3-8,4	3	Regular	Adrenalina	Función pulmonar	+++	Mide curvas flujo-volumen tidal. Mejoría franca en tPFE/tET*
Bertrand (2001) <sup>33</sup>	30	1-12	2	Alta	Adrenalina frente a salbutamol	Puntuación Estancia media	+++ +++	Reducción de estancia media y reducción mayor y más rápida en puntuación frente a salbutamol

\*Número de pacientes estudiados. \*\*Nivel: nivel de evidencia del estudio.

\*\*\*Calidad: valoración global del trabajo en función de metodología, validez de resultados y aplicabilidad.

+++ , muy positivo con significación estadística; ++, positivo con significación estadística; +, positivo sin significación estadística.

PO<sub>2</sub>: presión de oxígeno; SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; tPFE/tET: relación tiempo de pico de flujo espiratorio/tiempo espiratorio total.

de oxígeno, frecuencia respiratoria) ni en la duración del ingreso<sup>42</sup>. Creemos que mientras no se realicen estudios específicos, el nivel de recomendación de anticolinérgicos en nuestra población de estudio es clase D.

## CORTICOIDES

Existen numerosas revisiones sistemáticas y EAC de alta calidad (nivel 1) que demuestran que los corticoides, administrados por vía sistémica o inhalados, no proporcionan beneficios clínicos ni durante la fase aguda ni en la evolución posterior de los lactantes previamente sanos con un primer episodio de bronquiolitis aguda, y presenta además efectos adversos bien documentados (nivel 1) tales como hiperglucemia y/o inmunosupresión, entre otros<sup>43-55</sup>. Por el contrario, hay algunos estudios, entre los que destaca un metaanálisis realizado por Garrison et al<sup>56</sup>, que encuentran efectos positivos frente a placebo sobre los síntomas, y una discreta disminución en la duración de éstos y la estancia media de hospitalización; sin embargo, los EAC incluidos son heterogéneos y en ellos no se excluyeron los pacientes con historia previa de sibilancias, las escalas clínicas utilizadas y, en concreto, la valoración de cambios en la oximetría eran muy variables, y la mejoría media en la puntuación a las 24 h tiene un valor discutible tanto por el modo de cálculo como por su significación. Por lo tanto, en el momento actual la recomendación general basada en la evidencia del uso de corticoides en niños previamente sanos con un primer episodio de bronquiolitis aguda es de clase E. A pesar de ello, en el año 1997 todavía se administraban corticoides hasta en el 80% de los casos<sup>14</sup>, y en estimaciones más recientes el porcentaje aún se sitúa por encima del 50%<sup>13</sup>. Es posible que una nueva revisión sistemática en marcha a cargo de Patel et al<sup>57</sup> siguiendo el protocolo Cochrane, ofrezca datos concluyentes sobre esta cuestión.

## ANTIBIÓTICOS

Aunque existen evidencias de que la infección por VRS no predispone a la sobreinfección bacteriana<sup>58-60</sup>, se ha estimado que entre el 57 y el 81% de los lactantes diagnosticados de bronquiolitis reciben antibióticos<sup>61-64</sup>. Sin embargo, el uso rutinario de antibióticos carece de efectos beneficiosos, no sólo en la bronquiolitis sino también en la neumonía por VRS<sup>65-67</sup>. Por lo tanto, no está recomendada su administración sistemática en estos pacientes (recomendación de clase E), y su indicación únicamente está justificada ante la presencia de un foco bacteriano documentado (recomendación de clase B): otitis media aguda (miringitis con o sin abombamiento con o sin otorrea), sinusitis (descarga nasal purulenta prolongada con o sin corroboración radiológica), o neumonía (hallazgos radiológicos positivos con negatividad de estudios virales)<sup>58,63</sup>.

## RIBAVIRINA

No existen evidencias de que la utilización de ribavirina pueda mejorar clínicamente y/o reducir la mortalidad de nuestra población de estudio tal como se deduce de la revisión sistemática de 8 EAC realizada por Randolph y Wang<sup>68</sup>, si bien esta es heterogénea con EAC con muestras pequeñas y de regular-baja calidad. Un EAC posterior<sup>69</sup> demostró que la ribavirina era también ineficaz para disminuir la duración de la ventilación mecánica y/o el tiempo de estancia de pacientes con bronquiolitis grave que requieren intubación. Menos claro está su papel sobre la morbilidad a largo plazo: un estudio llevado a cabo por Edell et al<sup>70</sup> muestra que su administración frente a placebo en lactantes previamente sanos con bronquiolitis reduce de manera significativa la incidencia y frecuencia de episodios posteriores de hiperreactividad bronquial aguda, aunque se trata de un trabajo de nivel 4, con muestra pequeña y seguimiento de menos del 80%, por lo tanto, de valor muy limitado; por otro lado, existen trabajos de potencia metodológica cuando menos similar que no han corroborado estos resultados<sup>63,71</sup>. Es preciso recordar los problemas de administración, efectos secundarios, costes económicos y teratogenicidad de la ribavirina<sup>63,72</sup>. El cuerpo de evidencia existente permite establecer una recomendación general de clase E sobre el uso de ribavirina en estos pacientes, y una recomendación de clase D sobre su uso en pacientes con bronquiolitis de alto riesgo y/o con bronquiolitis grave, y es necesaria la realización de EAC de alta calidad que clarifiquen su papel en este último grupo de pacientes.

## HELIOX

El heliox, una mezcla gaseosa de helio y oxígeno de menor densidad que el aire, se ha empleado con éxito en el tratamiento sintomático de múltiples enfermedades respiratorias de tipo obstructivo<sup>73,74</sup>. Hollman et al<sup>75</sup>, llevaron a cabo un EAC en el que observaron que su aplicación mejoraba el estado respiratorio de pacientes con bronquiolitis aguda leve o moderada y, de forma más marcada en los niños con mayor compromiso respiratorio; sin embargo, aunque se trata de un EAC nivel 2, la muestra es pequeña e inhomogénea, parte de los pacientes no fueron aleatorizados, y no se consideraron los efectos a medio y largo plazo. Nosotros hemos realizado un estudio prospectivo en el que observamos que la administración de heliox a lactantes previamente sanos con bronquiolitis aguda mejoró significativamente el estado respiratorio de los pacientes, estimado mediante una escala clínica, comparado con los controles<sup>76</sup>. Basándonos en las evidencias existentes en el momento actual, sólo es posible establecer una recomendación de clase C para el tratamiento de la bronquiolitis con heliox, siendo necesarios EAC de alta calidad que clarifiquen el potencial de este tratamiento.

## INMUNOTERAPIA

La inmunoglobulina frente a VRS (IVRS) y los anticuerpos monoclonales humanizados frente al VRS (palivizumab) presentan una eficacia demostrada en la prevención de la infección aguda en lactantes de alto riesgo<sup>77</sup>, pero su papel en la infección ya establecida ha sido menos explorado. Diversos EAC muestran que tanto la IVRS<sup>78,79</sup>, como la gammaglobulina inespecífica intravenosa<sup>80</sup> o en aerosol<sup>81</sup> carecen de eficacia en el tratamiento de la bronquiolitis aguda de lactantes previamente sanos, cuantificada en términos de duración de estancia hospitalaria, duración de tiempo de ventilación mecánica o duración del tratamiento con oxígeno suplementario, siendo por lo tanto la recomendación sobre su uso de clase E. Existen evidencias limitadas acerca de la utilidad de la IVRS en los pacientes con bronquiolitis grave que precisan ventilación mecánica, con una discreta tendencia a disminuir el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos<sup>79</sup>. En el momento actual la recomendación de su uso en este subgrupo es de clase D. El protocolo de estudio puesto en marcha por Tan et al<sup>82</sup> podría aclarar de manera definitiva cuál es su grado de recomendación terapéutica.

Respecto al palivizumab, al margen de efectos positivos detectados en estudios nivel 6<sup>83</sup>, sólo hemos encontrado un estudio nivel 1 de muestra pequeña en niños ventilados mecánicamente por infección por VRS en el que se observa una disminución en la concentración de VRS en el aspirado traqueal frente al grupo placebo, sin diferencias en la evolución clínica, tiempo de ventilación y estancia<sup>84</sup>. Son por tanto necesarios más EAC con palivizumab en la infección activa por VRS, estableciendo mientras tanto una recomendación clase D.

## VITAMINA A

La detección de concentraciones séricas anormalmente bajas de vitamina A en lactantes con bronquiolitis por VRS y su correlación con la severidad del proceso<sup>85-87</sup> originaron diversos trabajos nivel 1 sobre su suplementación terapéutica que, sin embargo, demostraron una ausencia total de beneficios<sup>85-90</sup>, e incluso una prolongación del tiempo de estancia media<sup>90</sup>. En consecuencia, la vitamina A no tiene lugar en el esquema terapéutico de la bronquiolitis aguda (recomendación de clase E).

## HIERBAS MÉDICAS CHINAS (SHUAN HUANG LIAN)

Se dispone de algunas pruebas aisladas (nivel 2 y 3) de poca calidad metodológica, que sostienen que la administración oral, parenteral y sobre todo en aerosol, del tratamiento herbal chino Shuan Huang Lian mejora sintomáticamente a los pacientes con bronquiolitis aguda y disminuye su estancia media hospitalaria, basándose en las propiedades virostáticas e inductoras de producción de interferón de estas sustancias<sup>91-94</sup>. En el momento actual, la recomendación es de clase D, a la espera de nue-

vas evidencias que delimiten mejor su papel y clarifiquen su potencial.

## INTERFERÓN

La producción de interferón está disminuida durante la infección por VRS<sup>95</sup>. La evidencia actual (estudios nivel 2 y 4) indica que no se obtiene beneficio de su administración intramuscular o en aerosol (recomendación clase E)<sup>96-99</sup>.

## XANTINAS

Los estudios disponibles hasta la fecha<sup>100,101</sup>, no han encontrado efectos beneficiosos tras la administración de teofilina a estos pacientes (recomendación de clase E).

## VENTILACIÓN ASISTIDA, SURFACTANTE EXÓGENO, ÓXIDO NÍTRICO Y OXIGENACIÓN DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO)

En aquellos pacientes con hipoxia y/o hipercapnia refractarias y secundarias a una bronquiolitis aguda grave está indicada la realización de ventilación asistida (recomendación de clase A)<sup>102</sup>. No existen sin embargo evidencias claras sobre cuál es la modalidad ventilatoria de elección. Se ha propuesto el uso de CPAP o BiPAP como una alternativa o paso intermedio, antes de la ventilación invasiva, de forma particular en aquellos pacientes con crisis de apnea frecuentes (clase C)<sup>103,104</sup>. Cuando se requiere ventilación mecánica, la mayoría de autores prefieren modos ventilatorios controlados por presión, con frecuencias bajas, tiempos inspiratorios cortos, espiración prolongada y picos de presión lo más bajos posible, para tratar de minimizar el riesgo de atrapamiento y prevenir el barotrauma, aun a expensas de provocar una hipercapnia (hipercapnia permisiva)<sup>102,105-109</sup>. En aquellos casos que no responden a la ventilación mecánica convencional existen evidencias a favor del uso de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO): en el caso de neumonías por VRS que desarrollan un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el nivel de recomendación de la VAFO es clase C<sup>110,111</sup>, mientras que en la bronquiolitis aguda es de clase D<sup>112,113</sup>. Finalmente, en los casos refractarios a todas las modalidades anteriores, se ha comprobado que la ECMO puede ser beneficiosa, con tasas de supervivencia superiores al 90 %, aunque con una morbilidad significativa<sup>114-116</sup>; en el momento actual la recomendación de esta técnica es de clase C.

La detección de alteraciones cualitativas y cuantitativas en el surfactante de lactantes con bronquiolitis grave, constituye la base racional para la suplementación terapéutica de surfactante exógeno<sup>117-120</sup>. Las evidencias existentes, aunque limitadas, sugieren un efecto beneficioso clínico y gasométrico, así como una mejoría de la función pulmonar, en las primeras 60 h de su aplicación<sup>121-123</sup>. Se considera que por el momento la utilización de surfactante en los pacientes con bronquiolitis grave por VRS

que precisan ventilación mecánica constituye una recomendación de clase D. De forma específica, en el subgrupo de pacientes que presentan SDRA inducido por VRS, la evidencia existente genera una recomendación terapéutica sobre el uso de surfactante de clase C.

En este contexto, no existen evidencias de que el óxido nítrico pueda ser beneficioso, ni como vasodilatador pulmonar, por la baja incidencia de hipertensión pulmonar en estos pacientes<sup>124</sup>, ni tampoco por sus efectos broncodilatadores<sup>125</sup> (clase E).

## OTROS TRATAMIENTOS

Existen otros tratamientos para los que las evidencias existentes son anecdóticas o claramente insuficientes para establecer una recomendación en el momento actual, pero en las que nuevos estudios podrían aclarar su papel, aunque parecen poco justificados. Entre ellos destacarían: furosemida nebulizada<sup>126</sup>, ketamina<sup>127</sup>, dimetil sulfoxido<sup>128</sup>, y mucolíticos y antitusígenos en general<sup>129</sup>.

## CONCLUSIONES

A pesar de la existencia de evidencias definitivas de que los tratamientos "clásicos" empleados en la bronquiolitis aguda, como los beta-2-agonistas o corticoides son poco o nada eficaces, su uso continúa siendo frecuente en nuestro país. Por otro lado, otros tratamientos considerados "alternativos" como la adrenalina o el heliox han demostrado que pueden ser beneficiosos y deberían realizarse esfuerzos para obtener evidencias científicas que confirmen o descarten su utilidad en este terreno.

Este trabajo ha pretendido facilitar y fomentar la aplicación de la pediatría basada en la evidencia en el tratamiento de la bronquiolitis aguda. Se ha realizado una búsqueda y análisis crítico de las mejores evidencias existentes y las hemos integrado en unas recomendaciones finales prácticas con la mayor objetividad posible. Sin embargo, no puede olvidarse que el proceso de la medicina basada en la evidencia está incompleto sin su fin primero y último: la aplicación práctica en el paciente individual y la evaluación posterior de su uso<sup>130</sup>. Por ello, resulta esencial integrar las evidencias mostradas, con nuestra experiencia y el mejor juicio clínico en la resolución del escenario creado por cada paciente individual.

Finalmente, creemos que sería interesante la realización de una revisión de consenso nacional para la implementación de unas guías prácticas clínicas "basadas en la evidencia" sobre el manejo de la bronquiolitis aguda, siguiendo el ejemplo de otras sociedades y grupos<sup>131-133</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Everard ML. Bronchiolitis. Origins and optimal management. *Drugs* 1995; 49: 885-896.
2. Everard ML. Acute Bronchiolitis and pneumonia in infancy resulting from respiratory syncytial virus. En: Taussig LM,

- Landau LI, ed. *Pediatric respiratory medicine*. St. Louis: Mosby, 1999; 580-595.
3. Wohl MEB. Bronchiolitis. En: Chernick V, Boat TF, eds. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 473-485.
4. Sitio web: Centres for Health Evidence.net. En: www.cchet.net.
5. Moyer VA, ed. *Evidence based pediatrics and child health*. Londres: BMJ Books, 2000.
6. Sackett DL. Levels of evidence and grades of recommendation. Disponible en: <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>
7. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993; 270: 2598-2601.
8. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271: 59-63.
9. Reynolds EOR, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963; 6: 1205-1207.
10. Reynolds EOR. Arterial blood gas tensions in acute disease of lower respiratory tract infections. *Br Med J* 1963; 2: 1192-1195.
11. Hall CB, Hall WJ, Speers DM. Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia. *Am J Dis Child* 1979; 133: 798-802.
12. Simpson H, Matthew DJ, Inglis JM, George EL. Virological findings and blood gas tensions in acute lower respiratory tract infections in children. *Br Med J* 1964; 2: 629-632.
13. Pilar Orive FJ, Casado Flores J, García Teresa MA, Rodríguez Núñez A, Quiroga Ordóñez E, Cambra Lasaosa F et al. Infecciones respiratorias agudas en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 138-142.
14. 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: 479-481.
15. Lugo RA, Nahata M. Pathogenesis and treatment of bronchiolitis. *Clin Pharm* 1993; 12: 95-116.
16. Makela MJ, Ruuskanen O, Ogra PL. Treatment of respiratory syncytial virus infections in children. *Ann Med* 1994; 26: 341-343.
17. Taussig LM. Mists and aerosols: new studies, new thoughts. *J Pediatr* 1974; 84: 619-622.
18. Porter AL. Physiotherapy in the treatment of bronchiolitis and bronchopneumonia in babies and young children. *Physiotherapy* 1967; 53: 333-335.
19. Webb MS, Martin JA, Cartlidge PH, Ng YK, Wright NA. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1078-1079.
20. Viviano GG, Reale A, Iannelli M. Validity and limitations of respiratory physiotherapy in children. *Pediatr Med Chir* 1990; 12: 155-156.
21. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Bronchodilators for bronchiolitis. En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2001.
22. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta 2-agonists in bronchiolitis: A reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 100: 233-239.
23. Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994; 93: 907-912.

24. Ho L, Collins G, Landau LI, Le Souef P. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1061-1064.
25. O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulised salbutamol in wheezy infants. *Lancet* 1986; 2: 1424-1425.
26. Prendeville A, Green S, Silverman M. Paradoxical response to nebulised salbutamol in wheezy infants, assessed by partial expiratory flow-volume curves. *Thorax* 1987; 42: 86-91.
27. Rodríguez Núñez A, Martín-Torres F, Martín Sánchez JM. Empleo de corticoides y broncodilatadores en el lactante con bronquiolitis. *An Esp Pediatr* 1999; 128 (Supl): S24-26.
28. Lugo RA, Salyer JW, Dean JM. Albuterol in acute bronchiolitis-continued therapy despite poor response? *Pharmacotherapy* 1998; 18: 198-202.
29. 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: 650-654.
30. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 126: 1004-1007.
31. 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: 686-692.
32. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: The response to epinephrine. *Pediatrics* 1987; 79: 939-945.
33. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 284-288.
34. 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: 145-151.
35. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med* 2000; 94: 709-714.
36. Schuh S, Johnson 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: 920-923.
37. Rubin BK, Albers GM. Use of anticholinergic bronchodilator in children. *Am J Med* 1996; 100: 49-53.
38. Seidenberg J, Masters IB, Olinsky A, Phelan PD. Effect of ipratropium bromide on respiratory mechanics in infants with acute bronchiolitis. *Aust Paediatr J* 1987; 23: 169-172.
39. Henry RL, Milner AD, Stokes GM. Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983; 58: 925-926.
40. Sammartino LP, Lines D. Efficacy of ipratropium bromide by metered dose aerosol and aerochamber in acute paediatric bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1997; 33: 459.
41. Wang EEL, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992; 67: 289-293.
42. Everard ML, Bara A, Kurian M. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, issue 1. Oxford: Update Software, 2001.
43. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-955.
44. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 967-976.
45. Connolly JH, Field CM, Glasgow JF, Slattery CM, MacLynn DM. A double blind trial of prednisolone in epidemic bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Acta Paediatr Scand* 1969; 58: 116-120.
46. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr* 1997; 131: 919-921.
47. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998; 132: 849-853.
48. Cade A, Brownlee KG, Conway SP. Randomised placebo-controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 126-130.
49. Bulow SM, Nir M, Levin E. Prednisolone treatment for respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999; 104: 77.
50. Leer JA, Green JL, Heimlich EM, Hyde JS, Moffet HL, Young GA et al. Corticosteroid treatment in bronchiolitis. A controlled collaborative study in 297 infants and children. *Am J Dis Child* 1969; 117: 495-503.
51. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983; 71: 13-18.
52. 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: 388-394.
53. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 162-166.
54. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996; 348: 292-295.
55. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997; 130: 191-196.
56. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: 849.
57. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EEL. Glucocorticoids in hospitalized infants and young children with acute viral bronchiolitis (protocol). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2001.
58. Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with RSV infection. *J Pediatr* 1988; 113: 266-271.
59. Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac MO, McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 1207-1214.
60. Davies HD, Matlow 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: 371-375.
61. Henderson M, Rubin E. Misuse of antimicrobials in children with asthma and bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 214-215.
62. Adcock PM, Sanders CL, Marshall GS. Standardizing the care of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 739-744.

63. Samson L, Cooke C, Macdonald N. Analysis of antibiotic use and misuse in children hospitalized with RSV infection. *Pediatr Child Health* 1999; 4: 195-199.
64. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infectons in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1993; 92: 501-504.
65. 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: 2038-2045.
66. Labbé A. Antibiotiques et antiviraux. *Arch Pediatr* 2001; 8 (Suppl): 95-97.
67. Field CM, Connolly JH, Murtagh G, Slattery CM, Turkington EE. Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis – a double-blind trial. *Br Med J* 1966; 5479: 83-85.
68. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2000.
69. Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farrell CA, Lacroix J. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 829-834.
70. Edell D, Bruce E, Hale K, Khoshoo V. Reduced long-term respiratory morbidity after treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis with ribavirin in previously healthy infants: a preliminary report. *Pediatr Pulmonology* 1998; 25: 154-158.
71. Long CE, Voter KZ, Barker WH, Hall CB. Long term follow-up of children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection and randomly treated with ribavirin or placebo. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1023-1028.
72. Johnson EM. Developmental toxicity and safety evaluations of ribavirin. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 9 (Suppl): S85-S87.
73. Martínón-Torres F, Núñez AR, Martínón JM. Heliox: Perspectivas de aplicación en pediatría. *An Esp Pediatr* 1999; 128 (Supl): 42S-45S.
74. Martínón-Torres F. Otros modos de terapia respiratoria: Heliox. En: Ruza Tarrío F, ed. *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*. Madrid: Norma-Capitel, 2001. En prensa.
75. Hollman G, Shen G, Zeng L, Yngsdal-Krenz R, Perloff W, Zimmerman J et al. Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1731-1736.
76. Martínón-Torres F, Picón Cotos M, Fernández Cebrián S, Rodríguez Núñez A. Heliox: Una nueva opción terapéutica en la bronquiolitis aguda [resumen]. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (Supl): 32-33.
77. Wang EEL, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
78. Rodríguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EA, Meissner HC et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections. *Pediatrics* 1997; 99: 454-461.
79. Rodríguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, Simoes EA, Rosas AJ, Lepow M et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997; 100: 937-942.
80. Hemming VG, Rodríguez W, Kim HW, Brandt CD, Parrot RH, Burch B et al. Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infections in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1882-1886.
81. Rimensberger PC, Burek-Kozłowska A, Morell A, Germann D, Eigenmann AK, Steiner F et al. Aerosolized immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 209-216.
82. Tan D, Wang E, Ohlsson A. Immunoglobulin for treating respiratory syncytial virus infection (protocol). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2001.
83. Prince GA, Mathews A, Curtis SJ, Porter DD. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis and pneumonia in a cotton rat model with systemically administered monoclonal antibody (Palivizumab) and glucocorticosteroid. *J Infect Dis* 2000; 182: 1326-1330.
84. Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, Dennehy PH, Meissner HC, Gruber WC et al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis* 1998; 178: 1555-1561.
85. Quinlan KP, Hyani KC. Vitamin A and respiratory syncytial virus infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 25-30.
86. Pinnock CB, Douglas RM, Martin AJ, Badcock NR. Vitamin A status of children with a history of respiratory syncytial virus infection in infancy. *Aust Paediatr J* 1988; 24: 286-289.
87. Neuzil KM, Gruber WC, Chytil F, Stahlman MT, Engelhardt B, Graham BS. Serum vitamin A levels in respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1994; 124: 433-436.
88. Dowell SF, Papic Z, Bresee JS, Larranaga 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: 782-786.
89. Kjolhede CL, Chew FJ, Gadomski AM, Marroquin DP. Clinical trial of vitamin A as adjuvant treatment for lower respiratory tract infections. *J Pediatr* 1995; 126: 807-812.
90. Bresee JS, Fischer 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: 777-782.
91. Wang YH, Xu KJ, Jiang WS. Experimental and clinical study of shuanghuanglian aerosol in treating acute respiratory tract infections. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1995; 15: 347-350.
92. Kong XT, Fang HT, Jiang GQ, Zhai SZ, O'Connell DL, Brewster DR. Treatment of acute bronchiolitis with Chinese herbs. *Arch Dis Child* 1993; 68: 468-471.
93. Ma R. Antiviral and interferon-inducing effect of fang-gan mixture. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1990; 10: 222-224.
94. Liu C, Douglas RM. Chinese herbal medicines in the treatment of acute respiratory infections: a review of randomized controlled clinical trials. *Med J Aust* 1998; 169: 579-582.
95. Isaacs D. Production of interferon in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1989; 64: 92-95.
96. Chipps BE, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2a interferon for treatment of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 653-658.
97. Sung RY, Yin J, Oppenheimer SJ, Tam JS, Lau J. Treatment of respiratory syncytial virus infection with recombinant interferon alfa-2 $\alpha$ . *Arch Dis Child* 1993; 69: 440-442.
98. Higgings PG, Barrow GI, Tyrrell DA, Isaacs D, Gauci CL. The efficacy of intranasal interferon alpha-2a in respiratory syncytial virus infection. *Antiviral Res* 1990; 14: 3-10.
99. Portnoy J, Hicks R, Pacheco F, Olson L. Pilot study of recombinant interferon alpha-2a for treatment of infants with bronchiolitis induced by respiratory syncytial virus. *Antimicrob Agents chemother* 1988; 32: 589-591.
100. Brooks LJ, Cropp GJ. Theophylline therapy in bronchiolitis. A retrospective study. *Am J Dis Child* 1981; 135: 934-936.
101. Labbe A, Billet P, Paire M, Storme B, Sablayrolles B, Vanlieferinghen P et al. Treatment of acute bronchiolitis in infants by oral suspension theophylline. Double-blind study in 62 children. *Pediatric* 1985; 40: 195-199.

102. Tobin MJ. Principles and practice of mechanical ventilation. Nueva York: McGraw-Hill, 1984.
103. Soong WJ, Hwang B, Tang RB. Continuous positive airway pressure by nasal prongs in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 163-166.
104. Beasley JM, Jones SE. Continuous positive airway pressure in bronchiolitis. *Br Med J* 1981; 283: 1506-1508.
105. Frankel LR, Lewiston NJ, Smith DW, Stevenson DK. Clinical observations on mechanical ventilation for respiratory failure in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1986; 2: 307-311.
106. Smith PG, El-Khatib MF, Carlo WA. PEEP does not improve pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1295-1298.
107. Krafte-Jacobs B, Holbrook PR. Ribavirin in severe respiratory syncytial virus infection. *Crit Care Med* 1994; 22: 541-543.
108. Outwater KM, Crone RK. Management of respiratory failure in infants with acute viral bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1984; 138: 1071-1075.
109. Tuxen DV. Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 870-874.
110. Hoehn T, Krause M, Krueger M, Hentschel R. Treatment of respiratory failure with inhaled nitric oxide and high-frequency ventilation in an infant with respiratory syncytial virus pneumonia and bronchopulmonary dysplasia. *Respiration* 1998; 65: 477-480.
111. Medbo S, Finne PH, Hansen TW. Respiratory syncytial virus pneumonia ventilated with high-frequency oscillatory ventilation. *Acta Paediatr* 1997; 86: 766-768.
112. Duval EL, Leroy PL, Gemke RJ, Van Vaught AJ. High-frequency oscillatory ventilation in RSV bronchiolitis patients. *Respir Med* 1999; 93: 435-440.
113. Martín-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martín Sánchez JM. Tratamiento de la infección severa por virus respiratorio sincitial con ventilación de alta frecuencia oscilatoria [resumen]. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (Supl): 166-167.
114. Khan JY, Kerr SJ, Tometzki A, Tyszczyk L, West J, Sosnowski A et al. Role of ECMO in the treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: a collaborative report. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: 91-94.
115. Meyer TA, Warner BW. Extracorporeal life support for the treatment of viral pneumonia: collective experience from the ELSO registry. *Extracorporeal Life Support Organization. J Pediatr Surg* 1997; 32: 232-236.
116. Steinhorn RH, Green TP. Use of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: the national experience, 1983-1988. *J Pediatr* 1990; 338-342.
117. Kerr MH, Paton JY. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1115-1118.
118. Skelton R, Holland P, Darowski M, Chetcuti PA, Morgan LW, Harwood JL. Abnormal surfactant composition and activity in severe bronchiolitis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 942-946.
119. Hickling TP, Malhortra R, Bright H, McDowell W, Blair ED, Sim RB. Lung surfactant protein A provides a route of entry for respiratory syncytial virus into host. *Viral Immunol* 2000; 13: 125-135.
120. Wang SZ, Doyle IR, Nicholas TE, Forsyth KD. Plasma surfactant protein - B is elevated in infants with respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis. *Pediatr Res* 1999; 46: 731-734.
121. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1251-1256.
122. Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 805-810.
123. Greenough A. Expanded use of surfactant replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 635-640.
124. Fitzgerald D, Davis G, Rohlicek C, Gottesman R. Quantifying pulmonary hypertension in ventilated infants with bronchiolitis: a pilot study. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 64-64.
125. Patel NR, Hammer J, Nichani S, Numa A, Newth CJ. Effect of inhaled nitric oxide on respiratory mechanics in ventilated infants with RSV bronchiolitis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 81-87.
126. Van Bever HP, Desager KN, Pauwels JH, Wojciechowski M, Vermeire P. Aerosolized furosemide in wheezy infants: a negative report. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 16-20.
127. Youssef-Ahmed MZ, Silver P, Nimkoff L, Sagy M. Continuous infusion of ketamine in mechanically ventilated children with refractory bronchiolitis. *Intensive Care Med* 1996; 22: 972-976.
128. Zuniga A, Burdach R, Rubio S. Dimethyl sulfoxide therapy in bronchiolitis. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 243: 460-467.
129. Labbé A. Mucolytiques, antitussifs et autres médicaments. *Arch Pediatr* 2001; 8 (Supl): S98-S99.
130. Guyatt GH, Sinclair J, Cook D, Glasziour P. Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. *JAMA* 1999; 281: 1836-1843.
131. Perlstein PH, Kotagal UR, Schoettker PJ, Atherton HD, Farrel MK, Gerhardt WE et al. Sustaining the implementation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 1001-1007.
132. Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C, Steele R, Schoettker PJ, Atherton HD et al. Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Pediatrics* 1999; 104: 1334-1341.
133. Stagnara J, Balagny E, Cossalter B, Dommerges JP, Dournel C, Drahi E et al. Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. Texte des recommandations (Conference de consensus). *Arch Pediatr* 2001; 8 (Supl): 11-23.