

(Síntesis del Informe de Evaluación de Tecnología: "Management of Bronchiolitis in Infants and Children" Agency for Healthcare Research and Quality 1)

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

En Argentina, las infecciones respiratorias agudas (IRA) constituyen uno de los principales problemas de salud de los niños menores de cinco años, ocasionando casi el 50% de las internaciones y de las consultas ambulatorias, y siendo la primera causa de muerte en menores de un año (104/100 000 nacidos vivos en 1995). Cada año más del 20% de los niños desarrollan infección respiratoria aguda baja (IRAB) y cerca del 3% de los menores de un año se internan por bronquiolitis, su forma más común.

La bronquiolitis se caracteriza por una inflamación difusa y aguda de las vías aéreas inferiores definida como un primer episodio de sibilancias con evidencia clínica de infección viral en menores de dos años. El virus sincicial respiratorio (VSR) es el principal responsable (70% global y 90% en invierno) aunque también la ocasionan el adenovirus y el parainfluenza, aún en época no invernal.

Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son: edad menor a seis meses, falta de lactancia materna, hacinamiento, presencia de hermanos mayores o convivientes fumadores y concurrencia a guardería.

Son predictores de mal pronóstico e internación prolongada: edad menor a tres meses, desnutrición severa y comorbilidades (cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar o neuromuscular crónica, inmunodeficiencia); estos grupos tienen tres veces más riesgo de padecer una bronquiolitis grave. Un 10 a 15% de las bronquiolitis requiere internación (menos del 3% en niños previamente sanos, 25% en prematuros y hasta 50% en portadores de displasia broncopulmonar). La mortalidad global es menor al 1% pero puede llegar hasta 37% en cardiopatías.

FISIOPATOGENIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

La inflamación aguda, edema y necrosis de la mucosa respiratoria, el aumento de la producción de moco y el espasmo bronquial, generan obstrucción de la pequeña vía aérea, su característica más saliente. Puede haber rinorrea, fiebre, taquipnea, tos, rales subcrepitantes, sibilancias y uso de músculos accesorios de la respiración con tiraje y aleteo nasal.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA AHRQ

La alta prevalencia de la bronquiolitis y su severidad en grupos vulnerables generan un alto costo y un impacto considerable en la salud pública. La evidencia sobre la efectividad de las distintas intervenciones es conflictiva y muchas conductas habituales carecen de eficacia comprobada. La American Academy of Pediatrics y la American Academy of Family Physicians solicitaron a la Agency for Healthcare Research and Quality la realización de esta revisión sistemática sobre el manejo de la bronquiolitis, que fue desarrollada por el Evidence-based Practice Center de la University of North Carolina.

PREGUNTAS CLAVE PARA LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

1. ¿Cuál es la efectividad de las herramientas diagnósticas (radiología de tórax y tests de laboratorio) en la bronquiolitis?
2. ¿Cuál es la efectividad de la farmacoterapia? ¿Algún agente es superior a los demás?
3. ¿Cuál es el rol de la profilaxis en la prevención de la bronquiolitis en niños? ¿Qué subpoblaciones se beneficiarían con la profilaxis?
4. ¿Cuál es la costo-efectividad de la terapéutica profiláctica para la bronquiolitis en prematuros o niños con comorbilidades?

Metodología de la revisión sistemática

Se localizaron todos los estudios originales publicados de 1966 a 2002 en idioma inglés, indexados en MEDLINE, Cochrane y Health Economic Evaluation Database, que respondieran a las preguntas formuladas. Para tratamiento y profilaxis la revisión se limitó a los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) mientras que para diagnóstico se analizaron también otros estudios prospectivos; la costo-efectividad se valoró mediante estudios de evaluación económica. Se excluyeron las series pequeñas ($n < 10$). Se identificaron 744 resúmenes; el análisis de los trabajos completos seleccionó 83 que fueron incluidos en la revisión (16 para diagnóstico, 52 para tratamiento, 9 para profilaxis y 6 para costo-efectividad).

Efectividad de las herramientas diagnósticas para bronquiolitis

La bronquiolitis es una enfermedad de diagnóstico clínico basado en los antecedentes y el examen físico y bien definida por criterios aceptados como los de Engle-News², Court³ o Denny-Clyde⁴. No existe un test de referencia que confirme la sospecha clínica. La severidad se relaciona con el grado de hipoxemia y el cuadro puede clasificarse como leve (manejo ambulatorio) moderado (requiriendo internación) o severo (insuficiencia respiratoria y necesidad de asistencia respiratoria mecánica). Los revisores no encontraron literatura específica sobre el diagnóstico de bronquiolitis; solamente se sintetizó la evidencia sobre el rol de marcadores de severidad y exámenes complementarios radiológicos, bioquímicos y virológicos involucrados.

Predictores de severidad o mal pronóstico

Existen numerosas escalas clínicas que miden la severidad del cuadro, utilizando parámetros como frecuencia respiratoria y cardíaca (FR y FC), esfuerzo respiratorio, intensidad de las sibilancias u oxigenación; sin embargo, no todas han sido validadas. En nuestro país, la más utilizada es el score de Tal⁵ que valora la FR y FC, sibilancias y tiraje para asignar grados de severidad. Otros puntajes clínicos de severidad son el Respiratory Assessment Change Score (RACS) el Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI), el Respiratory Distress Score (RDS) y el Lower Respiratory Tract Illness/Infection Score (LRI). Los principales resultados de estudios sobre indicadores de severidad se muestran en la TABLA 1.



Tabla 1: estudios sobre predictores de severidad.

AUTOR	INDICADORES EXAMINADOS	RESULTADOS PREDICHOS	PREDICTORES SIGNIFICATIVOS
Cherian et al., 19976	1. FR (60/min en < 2 meses de edad, 50/min de 2-12 meses, 40 en >12 meses). 2. Presencia de tiraje subcostal	IRAB en niños desnutridos (por anomalías radiológicas o auscultatorias).	La sensibilidad y especificidad de la taquipnea y/o tiraje para detectar IRAB no varió según el estado nutricional.
Dawson et al., 19907	Hallazgos radiológicos (hiperinsuflación, atelectasias e infiltrados).	Puntaje clínico (leve, moderado, severo o muy severo).	Sin correlación entre hallazgos radiológicos y severidad.
Mulholland et al., 19908	1. Datos demográficos 2. Cianosis 3. Rales subcrepitantes 4. Tiraje 5. FR >50/min 6. FC >150/min 7. Hígado > 2cm por debajo del reborde costal 8. SaO ₂ < 90% 9. PaO ₂ < 60mmHg 10. PaCO ₂ > 45mmHg 11. Status VSR.	Severidad al ingreso valorada por oximetría y gases arteriales Requerimiento de O ₂ durante la admisión.	Indicadores de severidad al ingreso: 1. Corta edad 2. Cianosis 3. Estridores subcrepitantes Predictores de ingreso para O ₂ terapia: 1. Corta edad 2. Cianosis 3. Estridores subcrepitantes 4. FR 5. Tiraje 6. SaO ₂ < 90% 7. PaCO ₂ > 45mmHg 8. PaO ₂ < 60mmHg
Shaw et al., 19919	Anamnesis: Cianosis o apnea. EG < 34 ó 37 semanas. Edad < 3 meses. Disminución de la ingesta oral. Complicaciones perinatales. Síntomas de IRA <3 día. Examen físico: Aspecto tóxico Yale Observation Scale 10 Uso de músculos accesorios Clinical Asthma Score 2 FR 60/min o 70/min Rales Laboratorio: SaO ₂ reposo SaO ₂ durante succión Atelectasias o hiperinsuflación Aislamiento de VSR	"Enfermedad leve" (alerta, activo y con tolerancia a líquidos sin requerimiento de O ₂) vs. "enfermedad severa".	Datos clínicos y bioquímicos independientemente asociados con enfermedad severa por análisis multifactorial: 1. Aspecto tóxico. 2. SaO ₂ < 95%. 3. EG < 34 semanas. 4. FR > 70/min. 5. Edad < 3 meses.
Saijo et al., 199610	1. Recuento de leucocitos > 15 000/mm ³ 2. Recuento de neutrófilos > 10 000/mm ³ 3. Eritrosedimentación > 30mm/hora 4. Proteína C reactiva > 3.0mg/dL.	Hallazgos de neumonía lobar vs. bronconeumonía vs. bronquiolitis en niños con IRAB por VSR hospitalizados	La prevalencia de los 4 indicadores fue mayor en los pacientes con neumonía lobar comparados contra bronquiolitis o bronconeumonía

IRAB: infección respiratoria aguda baja. **IRA:** infección respiratoria alta. **FR:** frecuencia respiratoria; **FC:** frecuencia cardíaca. **SaO₂:** saturación de oxígeno. **PaO₂:** presión arterial de oxígeno. **PaCO₂:** presión arterial de dióxido de carbono. **ESD:**eritrosedimentación. **PCR:** proteína C-reactiva.

Hemogramas

En 10 de los estudios revisados se solicitaron hemogramas en todos los pacientes. Sólo uno encontró mayor prevalencia de leucocitosis (>15,000/mm³) o neutrofilia (>10,000/mm³) en neumonías lobares versus bronquiolitis o bronconeumonía;ninguno corroboró la utilidad del hemograma para el diagnóstico o pronóstico de la bronquiolitis.

Radiología de tórax

Si bien en casi todos los estudios se realizaron placas de tórax con variable prevalencia de hallazgos como hiperinsuflación pulmonar, infiltrados difusos o atelectasias, sólo 2 examinaron específicamente la relación entre anomalías radiológicas y severidad de la bronquiolitis. En uno se observó que los pacientes con atelectasias tuvieron 2.7 veces más riesgo de enfermedad severa (IC 95%: 1.97-3.7), mientras que el otro no encontró asociación entre hallazgos radiológicos y severidad. En otro estudio⁶ las anomalías radiológicas se correlacionaron con el uso de antibióticos, cuya

efectividad no se valoró (probablemente uso injustificado dada la etiología viral). En síntesis, la radiología de tórax puede ser útil para predecir casos severos pero no debe efectuarse en niños con enfermedad leve ya que no altera el manejo clínico.

Diagnóstico virológico

En la literatura analizada la prevalencia de VSR en bronquiolitis osciló entre el 26 y el 95%.Para el diagnóstico virológico pueden realizarse tests específicos, como métodos de aislamiento viral, pruebas de detección rápida de antígenos como inmunofluorescencia directa (IFA) o inmunoenzimáticas (ELISA), reacciones de cadena de polimerasa (PCR) y títulos de anticuerpos en agudo o convalecientes. Estos tests tienen una sensibilidad del 80-90% pero su utilidad clínica es relativa, ya que no suelen cambiar conductas de manejo, excepto medidas de aislamiento o tratamiento antiviral específico en subgrupos de alto riesgo. Los principales resultados de estudios diagnósticos sobre tests virológicos se resumen en la TABLA 2.

Tabla 2: Estudios diagnósticos sobre pruebas virológicas

AUTOR	"GOLD STANDARD"	TESTS COMPARADOS	RESULTADOS
Ahluwalia et al., 1987 ¹¹	Cultivo viral de muestras de secreciones nasofaríngeas	ELISA, IFA sobre muestras de secreciones nasofaríngeas	ELISA: S = 61-69% E = 100% IFA: S = 52-61% E = 78-89%
Chattopadhyaya et al., 1992 ¹²	Cultivo viral	IFA, ELISA	IFA: S = 89% E = 92% ELISA: S = 94% E = 74-77%
Eugene-Ruellan et al., 1998 ¹³	Cultivo viral y/o IFA	PCR	97% de concordancia
Ong et al., 2001 ¹⁴	IFA	PCR	IFA detectó 27 casos, PCR detectó 28
Waner et al., 1990 ¹⁵	Cultivo viral y/o IFA	ELISA	S = 86% E = 91%

ELISA: pruebas inmunoenzimáticas. **IFA:** inmunofluorescencia directa. **PCR:** reacción de cadena de polimerasa. **S:** sensibilidad; **E:** especificidad.

RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICAS

En general, el diagnóstico de bronquiolitis se efectúa por anamnesis y examen físico, y los predictores de severidad son en su mayoría también clínicos. No existe evidencia que justifique el uso de exámenes complementarios en el diagnóstico de la enfermedad, excepto para diferenciarla de otras entidades (neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva). La existencia de leucocitosis, neutrofilia y reactantes de fase aguda parece asociarse con mayor frecuencia a sobreinfección bacteriana pudiendo justificar el uso de antibióticos, aunque no hay evidencia sólida que sustente esta conducta. Además, los estudios diagnósticos para documentar el agente etiológico en IRAB no son útiles, o bien porque carecen de buena capacidad operativa (como el aspirado de secreciones naso-traqueales) o porque son demasiado cruentos para casos no severos (como el lavado broncoalveolar o los cultivos tisulares). La cuestión de real interés es si se debe buscar el VSR en todos los casos de bronquiolitis, ya que no cambia el manejo. Algunas instituciones requieren la identificación para cohortizar los casos intentando disminuir la transmisión intrahospitalaria, aunque la utilidad de esto no ha sido verificada. Se justifica investigar el VSR en niños con bronquiolitis si: (a) se desea evitar una batería de estudios para descartar sepsis en un lactante febril menor de 3 meses; (b) el diagnóstico clínico de bronquiolitis no está claro; (c) se requiere confirmar la etiología en una investigación de efectividad; (d) se efectúa vigilancia epidemiológica de IRAB en niños en el ámbito de la salud pública. Finalmente, no existen estudios aleatorizados que evalúen si realizar exámenes complementarios modifica el desenlace de la enfermedad.

1. EFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS TERAPÉUTICAS PARA BRONQUIOLITIS

Un total de 52 estudios investigaron distintos fármacos para tratar la bronquiolitis, ya sea comparados contra placebo o entre sí. La evidencia sobre intervenciones terapéuticas para bronquiolitis se resume en la TABLA 3.

Nebulizaciones con adrenalina versus placebo

En un ECA doble ciego controlado con placebo¹⁶ se aleatorizó a 34 niños con bronquiolitis sin comorbilidad a ser nebulizados con adrenalina racémica o placebo de solución fisiológica (SF). El grupo tratado tuvo mejoría significativa en la saturometría (SaO₂) promedio y los scores clínicos en la primera hora (mayor si la oximetría basal era < 93%). El estudio es pequeño y no analiza el impacto sobre otras variables como tiempo de internación, costos o persistencia de sibilancias.

Adrenalina subcutánea versus placebo

Para valorar la eficacia de la adrenalina subcutánea versus placebo se incluyeron en un ECA¹⁷ 30 niños menores de 2 años no asmáticos con sibilancias. Se observó mejoría de 4 puntos en el RACS en 56% del grupo experimental contra sólo 7% de los controles. No hubo efectos adversos. Dado que gran parte de los niños en ambos grupos tenía historia familiar de atopia o antecedentes de broncostricción (aunque sin broncodilatadores), por lo que podrían considerarse portadores de hiperreactividad bronquial, es probable que los resultados de este estudio no sean generalizables a poblaciones diferentes.

Nebulizaciones con adrenalina versus nebulizaciones con broncodilatadores β2 (salbutamol o albuterol)

Se localizaron 4 ensayos aleatorizados y ciegos¹⁸ a 21 comparando nebulizaciones con adrenalina y con broncodilatadores β2 (3 de salbutamol, 1 de albuterol) en menores de 2 años sin asma o comorbilidad. No hubo diferencias significativas en los puntos finales primarios (FR, FC, puntajes clínicos, requerimiento de O₂, SaO₂ y tiempo de internación), a excepción de un estudio donde el grupo adrenalina mostró mejoría significativa en la SaO₂ a la hora y menor tasa de internación (33% vs. 81%). No se observó rebote post-tratamiento, pero sí mayor taquicardia a las 48 horas y palidez a 30-60 minutos con el uso de adrenalina. Estos estudios son pequeños para detectar diferencias clínicamente relevantes, por lo que la evidencia actual es insuficiente.

Nebulizaciones con β2 (salbutamol o albuterol) versus β2 orales, bromuro de ipatropio, placebo o ningún tratamiento

La eficacia de los broncodilatadores β2 versus otras terapias se valoró en 11 estudios^{22 a 32}, la mayoría en niños menores de 2 años (algunos hasta 6 años). Casi todos los resultados primarios fueron medidas de corto plazo y todas las diferencias significativas fueron halladas en la primera hora post-tratamiento. Se encontró mejoría significativa de los scores clínicos en los grupos con β2 comparados con placebo en 3 estudios, y en otro respecto del puntaje basal (en los grupos albuterol y control). Como eventos adversos hubo mayor taquicardia asociada a β2 en 3 estudios, y en otro una tendencia a hipoxemia progresiva en pacientes con albuterol lo que preocupa sobre la seguridad de dosis repetidas. Esta serie tiene los mismos problemas: pocos pacientes para detectar diferencias de trascendencia clínica, coexistencia de bronquiolitis con asmáticos o hiperreactivos, múltiples agentes, dosis y resultados, y falta de datos sobre efectos relevantes a mayor plazo.

Tabla 3: Síntesis de la evidencia sobre tratamiento de la bronquiolitis.

TRATAMIENTOS	MAGNITUD DE LA EVIDENCIA			CALIDAD DE LOS ESTUDIOS	MAYOR EVIDENCIA A FAVOR DEL TRATAMIENTO	EVENTOS ADVERSOS EN GRUPO TRATADO
	Nº de estudios	Tamaño muestral	Nº total de pacientes			
Nebulizaciones con adrenalina vs. placebo SF	1	29	29	Regular	SI (para SaO ₂ y mejoría de scores clínicos a los 60' postratamiento)	Palidez peribucal
Adrenalina parenteral vs. Placebo	1	30	30	Buena	SI (para cambios en score respiratorio)	No reportados
Nebulizaciones con adrenalina vs. nebulizaciones con 2 (salbutamol o albuterol)	4	24-100	195	Buena (3) Regular (1)	NO (excepto SaO ₂ a 60' y tasa de internación en estudio de Menon)	Ambas FC o FC, palidez
Nebulizaciones con 2 (salbutamol o albuterol) vs. broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio nebulizado, placebo o nada	11	21-169	784	Excelente (2) Buena (5) Regular (4)	SI (para scores clínicos a 30-60' postratamiento y cambios en puntajes clínicos)	Tendencia a hipoxia y distress respiratorio, FC significativo
Nebulizaciones con 2 vs. bromuro de ipatropio vs. cada uno aislado y/o placebo	3	62-89	220	Buena (2) Regular (1)	NO	Temblores, FC
Corticoides orales vs. placebo, con o sin broncodilatadores	7	28-114	406	Excelente (2) Buena (4) Regular (1)	SI (para internación, fracaso terapéutico y scores clínicos)	Generalmente no reportados o no relacionados a la intervención
Dexametasona parenteral vs. placebo	2	29-118	147	Buena (1) Regular (1)	NO	Sangre oculta en material fecal con dexametasona
Corticoides nebulizados vs. placebo o tratamiento convencional	6	40-161	492	Buena (3) Regular (2) Pobre (1)	Alguna evidencia a favor en outcomes a largo plazo (9 semanas a 1 año)	Candidiasis oral, empeoramiento de síntomas en grupo tratado
Ribavirina vs. placebo	7	19-41	212	Excelente (1) Buena (2) Regular (4)	NO	Eritema de párpados transitorio, distress respiratorio agudo
Antibióticos vs. nada u otros antibióticos	2	61-233	294	Regular (1) Pobre (1)	NO	No reportados para subgrupo con bronquiolitis
Tratamiento con RSVIG endovenosa	2	98-98	196	Excelente (1) Buena (1)	NO	Sobrecarga hídrica, distress respiratorio (ambos grupos)
Otras intervenciones terapéuticas	6	13-96	274	Buena (3) Regular (3)	Resultados variables	Reportes variables

RSVIG: Inmunoglobulina específica para VSR **FC:** Frecuencia Cardíaca **FR:** Frecuencia Respiratoria **SaO₂:** Saturoimetría

Nebulizaciones con β₂ (salbutamol o albuterol) + bromuro de ipatropio combinados versus aislados y/o placebo

La combinación de broncodilatadores 2 y bromuro de ipatropio se evaluó en 3 estudios^{33 a 35}. No se encontraron ventajas para ninguna rama de tratamiento en ninguno de los outcomes primarios (FR, scores clínicos o tiempo de internación) Nuevamente hubo mayor taquicardia con el uso de albuterol. Sin embargo, los grupos son pequeños y en uno de los estudios hubo exclusiones post-randomización, por lo que se requieren nuevos estudios para enunciar recomendaciones válidas.

Corticoides orales versus placebo, con o sin broncodilatadores asociados

Seis estudios compararon corticoides orales (prednisona, prednisona o dexametasona) a placebo^{36 a 41}, utilizando como cointervención broncodilatadores de base o según necesidad. Se observaron pocas diferencias en scores clínicos, admisión o reingreso, persistencia de síntomas o necesidad de otros tratamientos. En los grupos con corticoides, se informó en distintos estudios mejor respuesta clínica, menor tasa de internación (19% vs.44%), mejores puntajes clínicos a las 4 horas y menor necesidad de corticoterapia al alta. En un tercio de los pacientes de un ECA se encontró persistencia de síntomas respiratorios a los 2 años, algo mayor en el grupo que recibió prednisona. En dos informes secuenciales se reportó que los corticoides mejoraron la respuesta clínica en pacientes no ventilados y acortaron la internación en ventilados, pero que luego de un seguimiento de 5 años no hubo diferencias significativas en desenlaces a largo plazo. No se informaron efectos adversos de la corticoterapia. Si bien estos estudios tienen las mis-

mas limitaciones ya mencionadas, se midieron algunos resultados de interés como internación y desarrollo de asma, pero la mayoría de las diferencias se halló en variables menos relevantes.

Corticoides parenterales versus placebo

Esta comparación fue analizada en 2 estudios^{42,43}. En una muestra de 122 niños menores de 1 año con bronquiolitis a los que se aleatorizó a recibir dexametasona intramuscular durante 3 días o placebo, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de oxigenoterapia o de mejoría clínica (es posible que se haya subestimado el efecto dado que el grupo tratado tenía < SaO₂). El único evento adverso descrito fue sangre oculta en materia fecal (en ambos grupos). En otro grupo de 32 niños menores de 2 años a los que se randomizó a recibir placebo o una dosis de carga de dexametasona seguida de 2 días de mantenimiento, tampoco hubo diferencias en tiempo de internación u otras variables de resultado. No hubo efectos adversos. Esta evidencia es insuficiente para sustentar que los corticoides parenterales tengan utilidad en la bronquiolitis.

Corticoides nebulizados versus placebo o tratamiento habitual

Se encontraron 6 estudios de budesonide^{44 a 49} y 1 de fluticasona⁵⁰ por vía inhalatoria, comparados contra placebo o tratamiento habitual (O₂, broncodilatadores y/o adrenalina). El budesonide se relacionó en distintos ECA con menor necesidad de terapia inhalatoria a los 2 años, menor persistencia de sibilancias a mediano y largo plazo y menos fracasos terapéuticos que el placebo, pero no hubo diferencias con otros grupos de tratamiento ac-



tivo (cromoglicato sódico inhalado, terbutalina inhalatoria y prednisona oral). En cambio, en otros 2 ECA el budesonide se asoció con un número mayor de reinternaciones por problemas respiratorios (48% versus 10%) y episodios sintomáticos al año (validez comprometida por pérdida al seguimiento del 20%). El uso de fluticasona se asoció con menos episodios nocturnos de tos, mejores tests funcionales respiratorios a las 36 semanas, y con 2 casos de candidiasis oral como eventos adversos. Estos estudios pequeños tuvieron las mismas falencias que los anteriores, pero la edad promedio fue menor, y hubo efectos de relevancia clínica a mediano y largo plazo. La evidencia específica en bronquiolitis es aún conflictiva para recomendar el uso de corticoides inhalatorios.

Ribavirina versus placebo

La eficacia de la ribavirina aerosolizada contra placebo para tratar la bronquiolitis por VSR en niños menores 6 meses se investigó en 7 estudios pequeños^{51a57}. La ribavirina se asoció a mejoría clínica y menos episodios de sibilancias a los 6 años (esto podría estar sobrestimado debido a que el grupo control tuvo mayor gravedad y más pérdidas al seguimiento). Como eventos adversos se reportaron un episodio de eritema de párpados transitorio y un caso de distress respiratorio agudo que llevó a la suspensión. La falta de evidencia sobre efectos relevantes ya había sido informado en un metanálisis⁵⁸.

Antibióticos

Ningún estudio evaluó la eficacia del tratamiento antibiótico en bronquiolitis, aunque 2 trabajos incluyeron casos de bronquiolitis como subgrupo entre IRAB^{59,60}. Ninguna evidencia en estos estudios sustenta la eficacia de los antibióticos en la bronquiolitis, excepto en los casos complicados por sobreinfección bacteriana o algunos con otitis media concomitante.

Inmunoglobulina específica para VSR (RSVIG)

El uso terapéutico de RSVIG en bronquiolitis por VSR fue evaluado en niños previamente sanos⁶¹ y en pacientes con alto riesgo de complicaciones (prematuros o patología cardio-pulmonar menores de 2 años)⁶². En ninguno de los 2 estudios hubo ventajas en tiempo de internación, cuidados intensivos o ARM, necesidad de O₂ u otras medicaciones, scores, infección por VSR o reinternación en la temporada siguiente. En ambos casos, se requiere más evidencia para recomendar su uso terapéutico.

Otras intervenciones terapéuticas

Varios estudios evaluaron la eficacia de otras terapias para bronquiolitis: alfa-2 interferon⁶³, O₂ con helio⁶⁴, surfactante porcino⁶⁵ aerosol de furosemida⁶⁶ y desoxi-ribonucleasa recombinante humana⁶⁷. La evidencia es insuficiente para sustentar su eficacia, excepto la administración de helio y surfactante que evidenciaron algunas ventajas clínicas en bronquiolitis severas que deberían verificarse en estudios grandes bien diseñados.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento de la bronquiolitis es principalmente sintomático y de sostén. Las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics⁶⁸ del año 2000 incluían medidas de sostén (hidratación, oxigenoterapia y eventualmente ventilación mecánica) desaconsejando el uso de corticoides o antimicrobianos. El único tratamiento específico es la ribavirina para pacientes de riesgo con enfermedad severa documentada por VSR. El uso de broncodilatadores y corticoides es una práctica difundida a pesar de los datos conflictivos sobre su verdadera efectividad. Para ninguna de las intervenciones terapéuticas analizadas existe evidencia consistente, sobre todo en relación a resultados clínicamente relevantes o im-

pacto a mediano o largo plazo. Para algunas parece haber beneficios potenciales que deberían evaluarse en ECA de buen tamaño y diseño comparados contra placebo o tratamiento convencional: nebulizaciones con adrenalina, salbutamol y/o bromuro de ipatropio, corticoides orales o parenterales (dexametasona) o inhalados (budesonide). Intervenciones como la helioterapia o el surfactante deben reservarse para pacientes severos o ventilados. La dudosa efectividad y los efectos adversos potenciales impiden recomendar el uso terapéutico de ribavirina, antibióticos, RSVIG, furosemida, desoxirribonucleasa o alfa interferón, excepto en el contexto de estudios experimentales. El budesonide debe usarse con precaución debido a los efectos adversos descriptos. En síntesis, en base a esta revisión ninguna intervención farmacológica para el tratamiento de la bronquiolitis parece ser más efectiva como para ser recomendada. Otros metanálisis publicados aportan evidencia adicional sobre la efectividad en bronquiolitis de broncodilatadores^{69,70} y corticoides⁷¹. Respecto de los 2 agonistas, un metanálisis que analizó 8 ECA concluye que no hay suficiente evidencia para recomendar su uso, mientras que otro que incluyó 15 ECA informa una mejoría modesta a corto plazo en bronquiolitis no severas: reducción en puntajes promedio (-0.32 puntos; IC 95%: -0.54 a -0.11; p < 0.01) y mejoría clínica (RR=0.76; IC 95%: 0.60-0.95; p=0.02) aunque sin efecto sobre la hospitalización (RR=0.85; IC 95%: 0.47-1.53; p=0.58). En cuanto a los corticoides, un metanálisis de 6 estudios, reportó ventajas a favor del tratamiento: mejores puntajes clínicos (-1.60 puntos; IC 95%: -1.92 a -1.28) y menor tiempo de internación (-0.43 días; IC 95%: -0.81 a -0.05), concluyendo que su uso debería ser considerado en la bronquiolitis.

3. EFECTIVIDAD DE LA PROFILAXIS EN LA PREVENCIÓN DE BRONQUIOLITIS

RSVIG endovenosa versus placebo o tratamiento habitual para prevenir bronquiolitis por VSR

Se localizaron 4 estudios evaluando el uso de inmunoglobulina específica para prevenir la bronquiolitis por VSR en niños de riesgo normal o alto. El estudio PREVENT⁷² es un ensayo clínico multicéntrico que randomizó a 510 niños menores de 2 años de alto riesgo (displasia broncopulmonar-DBP- o prematuridad) a recibir RSVIG o placebo de albúmina durante la temporada de VSR. El tratamiento se asoció a una reducción cercana al 50% en los distintos outcomes analizados: internaciones por VSR (8% vs. 13.5%) o enfermedad respiratoria (16% vs. 27%), días de hospital por VSR o por enfermedad respiratoria (170 vs. 317/100 niños), días con O₂ (34 vs. 85/100 niños) y con scores severos (49 vs. 106/100 niños). Hubo también más suspensiones o retardos de la infusión por eventos adversos en el grupo experimental (3% vs. 1%). Resultados consistentes se encontraron en otros 2 estudios^{73,74} en niños de alto riesgo menores de 4 años, que informaron reducción en los casos de IRAB por VSR, las admisiones y días de internación o de cuidados intensivos, incluso en la temporada siguiente, sin eventos adversos. La RSVIG administrada en forma endovenosa mensual durante la temporada pico de VSR parece ser útil para prevenir la enfermedad en niños de alto riesgo. Sin embargo, su uso clínico ha sido superado por el palivizumab.

Anticuerpos monoclonales para la profilaxis de la bronquiolitis por VSR

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal que provee inmunidad pasiva tipo IgG contra la infección por VSR cuando es administrada previa al pico epidemiológico. Esta intervención profiláctica fue evaluada por un único gran ECA controlado con placebo: el estudio IMPACT-RSV⁷⁵, que incluyó 1502 niños de alto riesgo (pre-



maturados menores de 6 meses, DBP menores de 24 meses) a los que se randomizó a recibir palivizumab o placebo cada mes durante 5 meses. La profilaxis redujo significativamente la tasa de hospitalización por VSR (4.8% vs.10.6%), el tiempo de internación (36.4 vs. 62.6 días/100 niños), de oxigenoterapia (30.3 vs. 50.6 días/100 niños) y de puntajes severos (29.6 vs.47.4 días/100 niños), y los requerimientos de cuidados intensivos (1.3% vs. 3%). Estas diferencias se verificaron sólo para las infecciones por VSR y para todos los subgrupos de riesgo. Los efectos adversos (fiebre, irritabilidad, diarrea y reacción en el sitio de inyección) fueron similares al grupo placebo. El palivizumab es una intervención profiláctica efectiva y segura para prevenir la enfermedad severa por VSR en grupos de alto riesgo, y su administración por vía intramuscular es más fácil que la de RSVIG que requiere acceso endovenoso. La información sobre otro anticuerpo monoclonal (SB 209763)⁷⁸ es aún insuficiente para recomendar su uso.

Vacunas para la prevención de bronquiolitis por VSR

Se localizaron 3 estudios pequeños sobre la eficacia de vacunas para prevenir la infección en niños de alto riesgo^{77a79}. En un ECA de 21 niños menores de 12 meses con DBP e infección previa por VSR, la vacunación se asoció a una reducción no significativa en las infecciones por VSR. En niños con fibrosis quística, 2 estudios (uno contra placebo y otro comparando la administración secuencial anual versus una única dosis) informaron significativamente menos episodios de IRAB y días de enfermedad en los vacunados. La baja potencia y falencias de diseño impide extraer conclusiones válidas como para recomendar la vacuna, aunque parece ser promisorio en niños con alto riesgo por prematuridad, DBP o fibrosis quística.

RECOMENDACIONES PREVENTIVAS

Aunque la bronquiolitis suele ser un cuadro autolimitado en la mayoría de los casos, puede tener complicaciones serias y alta mortalidad en niños con historia de prematuridad o comorbilidades (enfermedad cardíaca o respiratoria crónica como DBP). La profilaxis previa a la temporada invernal tanto con palivizumab como con inmunoglobulina específica para VSR han demostrado ser intervenciones efectivas en estas subpoblaciones de alto riesgo (prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional con enfermedad pulmonar crónica). La extensión de la recomendación de su uso a otros subgrupos (como los niños cardiopatas) requiere de nueva evidencia, lo mismo que la inmunización activa con vacunas que aún están en desarrollo.

4. COSTO-EFECTIVIDAD DE LA PROFILAXIS PARA BRONQUIOLITIS

No obstante la efectividad del palivizumab para prevenir la enfermedad por VSR en pacientes de alto riesgo, su uso en poblaciones menos restringidas ha sido limitado debido a dudas acerca de su costo-efectividad. Para objetivar medidas (como el costo adicional por internación evitada) que interesan para tomas de decisión sanitarias, se revisó la información de 6 estudios de evaluación económica^{80a85} sobre el uso de palivizumab en distintas poblaciones de riesgo. En líneas generales, estos estudios tomaron como base al estudio IMPACT para la estimación de las tasas de hospitalización (10.6-42.6%) y su reducción mediante la profilaxis (55%). Los costos de cada internación por VSR fueron estimados de la literatura o de centros de internación (en USA, Australia y Argentina) y oscilaron entre U\$S 10.000 y 166.000. El costo del palivizumab varió entre U\$S 2.500 y 4.500 por niño por temporada. Un único estudio incluyó la perspectiva de la sociedad tomando en cuenta

no sólo los costos médicos sino también los incurridos en concepto de viáticos, pérdida de días de trabajo de los padres y productividad futura por mortalidad precoz; en este estudio, la pérdida de tiempo de trabajo de los padres fue estimada en U\$S 44 por cada dosis de palivizumab y U\$S 358 por cada hospitalización, y el costo del tratamiento de una bronquiolitis se calculó en U\$S 198 si fue ambulatorio y U\$S 8.502 si cursó internación. En un estudio en el que se compararon las tasas de hospitalización antes y después de haber implementado la profilaxis obligatoria con palivizumab en un estado americano, la hospitalización por VSR se redujo al 1.6% en la etapa post-implementación respecto del control histórico del 25% del período previo, concluyendo que la profilaxis generó ahorros significativos. En Argentina, Fariña y col realizaron un análisis regional de costo-efectividad del palivizumab en niños de alto riesgo: 42 pacientes fueron seguidos por un período de 2 años, estimando una tasa de internación de 23.8%, un costo promedio de \$18.477 por internación y de \$1.100 por dosis de palivizumab por paciente, y de \$15.358 por cada internación evitada.

La evidencia analizada permite conjeturar que la profilaxis con palivizumab en niños de 32-35 semanas de edad gestacional podría generar desde un ahorro de U\$S 36.040 por niño hasta un costo adicional máximo de U\$S 328.000 por hospitalización evitada (promedio de U\$S 50.000). La profilaxis se mostró más costo-efectiva en subgrupos de máximo riesgo (Edad gestacional 23-32 semanas con 1 mes de oxigenoterapia y alta en época invernal).

CONCLUSIONES SOBRE LA COSTO-EFECTIVIDAD DE LA PROFILAXIS

Los estudios sintetizados varían ampliamente en sus enfoques y en los índices de costo-efectividad obtenidos. Esto se explica porque éstos son generalmente muy sensibles a variaciones en las estimaciones utilizadas para calcularlos (tasas de hospitalización, impacto de la intervención o costos asociados a la profilaxis y al uso de recursos sanitarios). La mayoría de los estudios concluye que los costos de la profilaxis son ampliamente justificados por los ahorros potenciales. No obstante, la costo-efectividad no es el único factor a tener en cuenta para decidir el uso de una intervención sanitaria. Aspectos como la perspectiva desde la cual se analizan los costos, o el costo de oportunidad de asignar recursos a la profilaxis en diferentes contextos sanitarios, deben tenerse en cuenta para la toma de decisión en cuanto a su implementación.

PUNTOS CLAVE DE ESTA REVISIÓN:

- La bronquiolitis es una de las enfermedades de mayor impacto en la edad pediátrica, sobre todo en niños pequeños, prematuros o con comorbilidad cardio-respiratoria.
- El diagnóstico de bronquiolitis y la valoración de su severidad se basan en parámetros clínicos. No están indicados los exámenes de laboratorio, rayos o pruebas virológicas salvo en situaciones específicas.
- El tratamiento principal es el de sostén. No hay evidencia sólida que respalde el uso de broncodilatadores b2 agonistas, corticoides, adrenalina u otras intervenciones farmacológicas.
- La profilaxis con palivizumab en niños de alto riesgo de infección por VSR (prematuros, pacientes con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatas) es una intervención de eficacia probada aunque de variable costo-efectividad.
- Se necesitan nuevos estudios aleatorizados de calidad que evalúen la eficacia de las distintas intervenciones terapéuticas en bronquiolitis sobre variables de resultados relevantes a mediano y largo plazo.

Dra. Graciela Demirdjian [Hospital Garrahan]



Bibliografía Recomendada

- 1 Management of Bronchiolitis in Infants and Children. Evidence Report/Technology Assessment N°69. Agency Healthcare Research & Quality. Texto completo: <http://www.ahrq.gov/clinic/evrfiles.htm#bronch>. Síntesis: <http://ahcpr.gov/clinic/epsu/bronch.htm>
- 2 Engle S, Newsom GH. Proliferative mural bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1940;15:219.
- 3 Court SD. The definition of acute respiratory illnesses in children. *Postgrad Med J*. 1973;49:771-776.
- 4 Denny FW, Clyde WA. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr*. 1986;108:635-646.
- 5 Tal A, Ravitski C, Yohai D et al. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics*. 1983;71:13.
- 6 Cherian T, Steinhoff MC, Simoes EA, John TJ. Clinical signs of acute lower respiratory tract infections in malnourished infants and children. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:490-494.
- 7 Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health*. 1990;26:209-211.
- 8 Mulholland EK, Olinisky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet*. 1990;335:1259-1261.
- 9 Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child*. 1991;145:151-155.
- 10 Saijo M, Ishii T, Kokubo M, Muroto K, Takimoto M, Fujita K. White blood cell count, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Acta Paediatr Jpn*. 1996;38:596-600.
- 11 Ahluwalia G, Embree J, McNicol P, Law B, Hammond GW. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 1987;25:763-767.
- 12 Chattopadhyay D, Chatterjee R, Anand VK, Kumari S, Patwari AK. Lower respiratory tract infection in hospitalized children due to respiratory syncytial (RS) virus during a suspected epidemic period of RS virus in Delhi. *J Trop Pediatr*. 1992;38:68-73.
- 13 Eugene-Ruellan G, Freymuth F, Bahioul C, Badrane H, Vabret A, Torodo N. Detection of respiratory syncytial virus A and B and parainfluenzavirus 3 sequences in respiratory tracts of infants by a single PCR with primers targeted to the L-polymerase gene and differential hybridization. *J Clin Microbiol*. 1998;36:796-801.
- 14 Ong GM, Wyatt DE, O'Neill HJ, McCaughey C, Coyle PV. A comparison of nested polymerase chain reaction and immunofluorescence for the diagnosis of respiratory infections in children with bronchiolitis, and the implications for a cohorting strategy. *J Hosp Infect*. 2001;49:122-128.
- 15 Wamer JL, Whitehurst NJ, Todd SJ, Shalaby H, Wall LV. Comparison of directigen RSV with viral isolation and direct immunofluorescence for the identification of respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol*. 1990;28:480-483.
- 16 Kristjánsson S, Lodrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegård IL, Carlsen KH. Nebulized racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child*. 1993;69:650-654.
- 17 Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics*. 1987;79:939-945.
- 18 Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1995;126:1004-1007.
- 19 Bertrand P, Arambar H, Castro E, Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:284-288.
- 20 Reijonen T, Korppi M, Pitkkanen 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.
- 21 Sanchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chemick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr*. 1993;122:145-151.
- 22 Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1991;118:807-811.
- 23 Can D, Inan G, Yendur G, Oral R, Gunay I. Salbutamol or mist in acute bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn*. 1998;40:252-255.
- 24 Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics*. 1998;101:361-368.
- 25 Schuh S, Canny G, Reisman JJ, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1990;117:633-637.
- 26 Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care*. 1992;8:184-188.
- 27 Hickey RW, Gochman RF, Chande V, Davis HW. Albuterol delivered via metered-dose inhaler with spacer for outpatient treatment of young children with wheezing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148:189-194.
- 28 Cengizler R, Saraclar Y, Adaloglu G, Tuncer A. Effect of oral and inhaled salbutamol in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn*. 1997;39:61-63.
- 29 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.
- 30 Gadomski AM, Aref GH, el Din OB, el Sawy IH, Khalaf N, Black RE. Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt. *J Pediatr*. 1994;124:131-138.
- 31 Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Med J*. 1997;38:326-328.
- 32 Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1991;66:1061-64.
- 33 Chowdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. *Ann Trop Paediatr*. 1995;15:77-84.
- 34 Schuh S, Johnson D, Canny G, et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics*. 1992;90:920-923.
- 35 Wang EE, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child*. 1992;67:289-293.
- 36 Goebel J, Estrada B, Quinonez J, Nagji N, Sanford D, Boerth RC. Prednisolone plus albuterol versus albuterol alone in mild to moderate bronchiolitis. *Clin Pediatr*. 2000;39:213-220.
- 37 van Woensel JB, Kimpen JL, Sprickelman AB, Ouwehand A, van Aalderen WM. Long-term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:92-96.
- 38 van Woensel JB, Wolfs TF, van Aalderen WM, Brand PL, Kimpen JL. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax*. 1997;52:634-637.
- 39 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.
- 40 Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26:162-166.
- 42 Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listerink R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1996;348:292-295.
- 43 De Boeck K, Vander 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.
- 44 Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2000;82:126-130.
- 45 Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr*. 1993;82:547-551.
- 46 Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child*. 1999;80:343-347.
- 47 Kajosaari M, Syvanen P, Forars M, Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11:198-202.
- 48 Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:512-517.
- 49 Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *J Pediatr*. 1998;132:849-853.
- 50 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.
- 51 Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, et al. Aerosolized ribavirin in the treatment of patients with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:159-163.
- 52 Taber LH, Knight V, Gilbert BE, et al. Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatrics*. 1983;72:613-618.
- 53 Barry W, Cockburn F, Cornall R, Price JF, Sutherland G, Vardag A. Ribavirin aerosol for acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1986;61:593-597.
- 54 Everard ML, Swarbrick A, Rigby AS, Milner AD. The effect of ribavirin to treat previously healthy infants admitted with acute bronchiolitis on acute and chronic respiratory morbidity. *Respir Med*. 2001;95:275-280.
- 55 Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farrell CA, Lacroix J. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:829-834.
- 56 Janai HK, Stulman HR, Zaleska M, et al. Ribavirin effect on pulmonary function in young infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:214-218.
- 57 Rodriguez WJ, Arrobio J, Fink R, Kim HW, Milburn C. Prospective follow-up and pulmonary functions from a placebo-controlled randomized trial of ribavirin therapy in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Ribavirin Study Group*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:469-474.
- 58 Randolph AG, Wang EE. Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. A systematic overview. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:942-947.
- 59 Friis B, Andersen P, Brenoe E, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child*. 1984;59:1038-1045.
- 60 Klein M. Multicenter trial of cefpodoxime proxiel vs. amoxicillin-clavulanate in acute lower respiratory tract infections in childhood. *International Study Group*. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:S19-S22.
- 61 Rodriguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics*. 1997;100:937-942.
- 62 Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, 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: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics*. 1997;99:454-461.
- 63 Chippis 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.
- 64 Holman G, Shen G, Zeng L, et al. Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med*. 1998;26:1731-1736.
- 65 Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:805-810.
- 66 Van Bever HP, Desager KN, Pauwels JH, Wojciechowski M, Vermeire PA. Aerosolized furosemide in wheezy infants: a negative report. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20:16-20.
- 67 Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, et al. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest*. 2001;120:203-208.
- 68 American Academy of Pediatrics. *Respiratory Syncytial Virus*. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 484.
- 69 Keller JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996; 150(11): 1166-1172.
- 70 Flores G, Horwitz RL. Efficacy of b2-agonists in bronchiolitis: areappraisal and meta-analysis. *Pediatrics*. 1997;100:233-239.
- 71 Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2000; 105(4): e44.
- 72 The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics*. 1997;99:93-99.
- 73 Simoes EA, Sondheimer HM, Top FHJ, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr*. 1998;133:492-499.
- 74 Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1524-1530.
- 75 The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102:531-537.
- 76 Meissner HC, Groothuis JR, Rodriguez WJ, et al. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular monoclonal antibody (SB 209763) against respiratory syncytial virus (RSV) in infants and young children at risk for severe RSV disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1183-1188.
- 77 Groothuis JR, King SJ, Hogerman DA, Paradiso PR, Simoes EA. Safety and immunogenicity of a purified F protein respiratory syncytial virus (PPF-2) vaccine in seropositive children with bronchopulmonary dysplasia. *J Infect Dis*. 1998;177:467-469.
- 78 Piedra PA, Grace S, Jewell A, et al. Purified fusion protein vaccine protects against lower respiratory tract illness during respiratory syncytial virus season in children with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:23-31.
- 79 Piedra PA, Grace S, Jewell A, et al. Sequential annual administration of purified fusion protein vaccine against respiratory syncytial virus in children with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:217-224.
- 80 Marchetti A, Lau H, Magar R, Wang L, Devercelli G. Impact of palivizumab on expected costs of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: potential for savings. *Clin Ther*. 1999;21:752-766.
- 81 Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics*. 1999;104:419-427.
- 82 Numa A. Outcome of respiratory syncytial virus infection and a cost-benefit analysis of prophylaxis. *J Paediatr Child Health*. 2000;36:422-427.
- 83 Lofland JH, O'Connor JP, Chatterton ML, et al. Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther*. 2000;22:1357-1369.
- 84 Schrand LM, Elliott JM, Ross MB, Bell EF, Mulnick AH. Cost-benefit analysis of RSV prophylaxis in high-risk infants. *Ann Pharmacother*. 2001;35:1186-1193.
- 85 Farina D, Rodriguez SP, Bauer G, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:287-291.

