

REVISIONES

Bronquiolitis del lactante. Viejos y nuevos problemas

C. REY GALÁN y M. CRESPO

RESUMEN: La bronquiolitis del lactante, generalmente debida a infección por virus respiratorio sincitial, encierra un cuadro clínico caracterizado por sibilancias, siendo su patogénesis clara bajo el aspecto de las peculiaridades anatómo-fisiológicas que presenta el pulmón del lactante pero controvertida en cuanto a los mecanismos inmunológicos que intervengan agravando el proceso (probable existencia de trastornos de los linfocitos T e hiperproducción de IgE). Su tratamiento debe estar basado en oxigenoterapia, fluidoterapia y fisioterapia adecuada. Los antibióticos, broncodilatadores y corticoides no han demostrado efectos beneficiosos. La ribavirina en aerosol puede ser eficaz. En los casos más graves se hace necesaria la ventilación artificial.

El pronóstico a largo plazo constituye uno de sus aspectos más inciertos. Junto a la repetición de episodios de sibilancias, cierto grado de hiperreactividad bronquial y desarrollo de asma, con mayor frecuencia que la población general, se han descrito trastornos en la función de las pequeñas vías aéreas en niños asintomáticos durante varios años después de su episodio de bronquiolitis. No está claro el papel que puede corresponder a la carga genética y a la propia infección viral.

La posible relación entre bronquiolitis y Síndrome de Muerte Súbita del Lactante constituye otro de los interrogantes que precisa ser aclarado. **PALABRAS CLAVE:** BRONQUIOLITIS. VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO. HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL. ASMA Y BRONQUIOLITIS. MUERTE SÚBITA Y BRONQUIOLITIS. SECUELAS DE LA BRONQUIOLITIS.

BRONCHIOLITIS IN INFANCY. OLD AND NEW PROBLEMS (SUMMARY). Bronchiolitis is an infection produced by the syncytial respiratory distress and wheezing. The anatomic-physiological pathogenesis is clear, but the immunological mechanisms that intervene aggravating the process are disputed (probable anomalies of T-lymphocytes and hyperproduction of IgE). Treatment is based in oxygenotherapy, fluidtherapy and physiotherapy, meanwhile antibiotics, bronchodilators and corticosteroids are inefficient. Ribavirin in aerosol can be effective. In serious cases is necessary artificial ventilation.

The prognosis is an uncertain aspect, being possible the reiteration of episodes of wheezing, some degree of bronchial hyperactivity and apparition of asthma more frequently that in the rest of the population. Functional abnormalities have also been described in asymptomatic children after episodes of bronchiolitis. The role of the genetic charge and the own viral infection are uncertain. Other problem is the relationship between bronchiolitis and sudden infant death syndrome. **KEY WORDS:** BRONCHIOLITIS. RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS. BRONCHIAL HYPERACTIVITY. ASTHMA AND BRONCHIOLITIS. SUDDEN INFANT DEATH AND BRONCHIOLITIS. PROGNOSIS OF BRONCHIOLITIS.

CONCEPTO

Etimológicamente bronquiolitis (bronquiolo-itis) significa inflamación de los bronquiolos, describiendo por tanto un cuadro histológico. Sin embargo, este término engloba un cuadro complejo en cuyas manifestaciones clínicas y radiológicas no existe acuerdo total entre los distintos autores. Actualmente es imposible distinguir si un lactante, individualmente, sin historia pasada de sibilancias, tiene un episodio de bronquiolitis aguda o es su primer ataque de asma (1). En un intento de resolver este dilema, se ha recomendado la expresión «sibilancias asociadas a infección respiratoria» (2) para describir el amplio rango de procesos en los que infección y sibilancias se presentan conjuntamente. Otros (3), aun reconociendo la imposibilidad de diferenciar bronquiolitis y primer episodio de asma, afirman que no se ayudará a una mayor comprensión del tema englobando los dos hechos por definición, por lo que son partidarios de conservar la convencional, aunque imperfecta, terminología clínica, mientras se planean nuevas aproximaciones para desenredar las interacciones de la infección, estado alérgico y tendencia a las sibilancias y su relación con obstrucciones aisladas o persistentes de las vías aéreas periféricas.

ETIOLOGÍA

La infección viral ha sido postulada como causa de bronquiolitis desde que ésta existe como entidad independiente a principios de 1940. Fueron BEEN y cols. (4) en 1960, los primeros en asociar «el agente de la coriza del chimpancé», luego denominado Virus Respiratorio Sincitial (VRS), con la bronquiolitis. Posteriormente el VRS ha sido hallado como agente etiológico en la mayor parte de los niños con esta enfermedad (5, 6, 7). Otros virus como parain-

fluenza 3, 1 y 2 (por orden de frecuencia), rinovirus, adenovirus, influenza A, coxackie y citomegalovirus, así como mycoplasma pneumoniae son productores de bronquiolitis esporádicas. Siempre que aparezcan picos epidémicos de bronquiolitis, es el VRS el agente aislado. Por ello, aun en ausencia de pruebas de diagnóstico viral, la presencia de VRS está asegurada cuando en un corto período de tiempo se producen numerosos casos de bronquiolitis en una población abierta (8, 9, 10). A pesar de la relación propuesta en 1954 por WOOD (11) y en 1960 por SELL (12) entre haemophilus influenzae y episodios de bronquiolitis, y la posibilidad de producir la enfermedad experimentalmente en ratones mediante la inoculación respiratoria de este germen (13, 14), las bacterias no tienen probablemente papel causal en el proceso; debe, no obstante, tenerse en cuenta que la sobreinfección bacteriana no es excepcional (13, 15).

PATOGÉNESIS

La bronquiolitis es una enfermedad propia del lactante. En torno a los mecanismos que puedan explicar la especial predisposición de tales niños, las investigaciones se concentran en varios campos:

A) *Peculiaridades anátomo-fisiológicas*

— La conductancia de las vías aéreas centrales hasta la generación 12-15 sufre pequeños cambios en relación con la edad; pero la conductancia de las vías aéreas periféricas experimenta un enorme aumento hacia los 5 años de edad (16). Por ello, la inflamación del tracto respiratorio inferior produce en los lactantes un cuadro clínico importante, porque la conductancia bronquiolar es normalmente baja, mientras que lesiones similares en los adultos pasan desapercibidas (17).

— El epitelio de las vías aéreas del lactante contiene mayor cantidad de glándulas mucosas que el del adulto (18), siendo el tamaño glandular proporcionalmente mayor durante los 4 primeros años de la vida (19).

— El músculo bronquial no estaría bien desarrollado en los bronquiolos hasta los 3 años de edad (20, 21), lo que concuerda con la deficiente o nula respuesta a los broncodilatadores en los niños más pequeños (22, 23, 24); sin embargo, otros autores (6, 19) opinan que el músculo liso bronquial existe en la periferia de los pulmones de los lactantes, por lo que el árbol respiratorio puede responder ya en esta edad a la liberación de ciertas sustancias químicas mediadoras.

— Los pulmones del lactante son menos elásticos y tienen unos poros alveolares poco desarrollados (18).

— Su cartílago bronquial es poco consistente por lo que incrementos de la presión intratorácica, durante las espiraciones forzadas que realizan, colapsan los conductos aéreos (25).

B) *Mecanismos inmunológicos*

Se cree que trastornos en la respuesta inmune contribuyen a que la infección viral del tracto respiratorio en los lactantes produzca el cuadro de bronquiolitis. Se ha especulado con la presencia de reacciones tipo III (6, 8, 13, 20, 26, 27, 28, 29), tipo IV (6, 20, 26, 27, 29, 30) y tipo I (6, 8, 13, 27, 31) de GELL y COOMBS. También ha sido implicada la relativa inmadurez del sistema de la IgA secretora (6). En los últimos años WELLS y cols. (32, 33, 34) compararon dos grupos de niños infectados por VRS: un primer grupo que desarrollaba infecciones del tracto respiratorio superior y neumonía (clínica sin sibilancias), con un segundo grupo en el que el VRS producía bronquiolitis o asma (clínica con sibilan-

cias). Existía en el segundo grupo con respecto al primero una respuesta celular inmune hiperactiva, presencia de IgE anti-VRS unida a células del exfoliado nasofaríngeo de forma más continuada, así como títulos más altos de histamina en las secreciones nasales. Este mismo tipo de hallazgos se producía en los niños con formas más graves valoradas por el grado de hipoxia. Por ello, ciertos niños con mecanismos anormales de regulación de los linfocitos T pueden desarrollar una respuesta vigorosa de proliferación linfocitaria ante ciertos virus y concretamente ante VRS, con elaboración de algunas sustancias (quizás factor quimiotáctico de los basófilos y otros) con hiperproducción de IgE y liberación de histamina y otros mediadores químicos de la obstrucción de las vías aéreas. Así se explicaría también el desarrollo de episodios recurrentes de sibilancias tras una bronquiolitis. La posible alteración en la respuesta inmune podría ser congénita o bien provocada por el propio VRS en ciertos casos. Se ha relacionado la presencia del antígeno de histocompatibilidad B 7 con una constitución genética que determina una respuesta especial a la infección vírica del árbol respiratorio (con producción de bronquiolitis) y que cursaría con tasa elevada de IgE y riesgo elevado de padecer ataques de repetición (35). Por contra, no se han demostrado diferencias significativas en la incidencia de rasgos atópicos personales, familiares o positividad de tests cutáneos entre niños con bronquiolitis y respiración sibilante post-bronquiolitis y un grupo control (36, 37, 38).

C) *Alfa₁-antitripsina*

También se ha especulado que la bronquiolitis podría ser una consecuencia de la caída de los niveles en el suero de alfa₁-antitripsina de forma transitoria o congénita (39). Estudios posteriores no han podido demostrar esta hipótesis (40), aunque sí

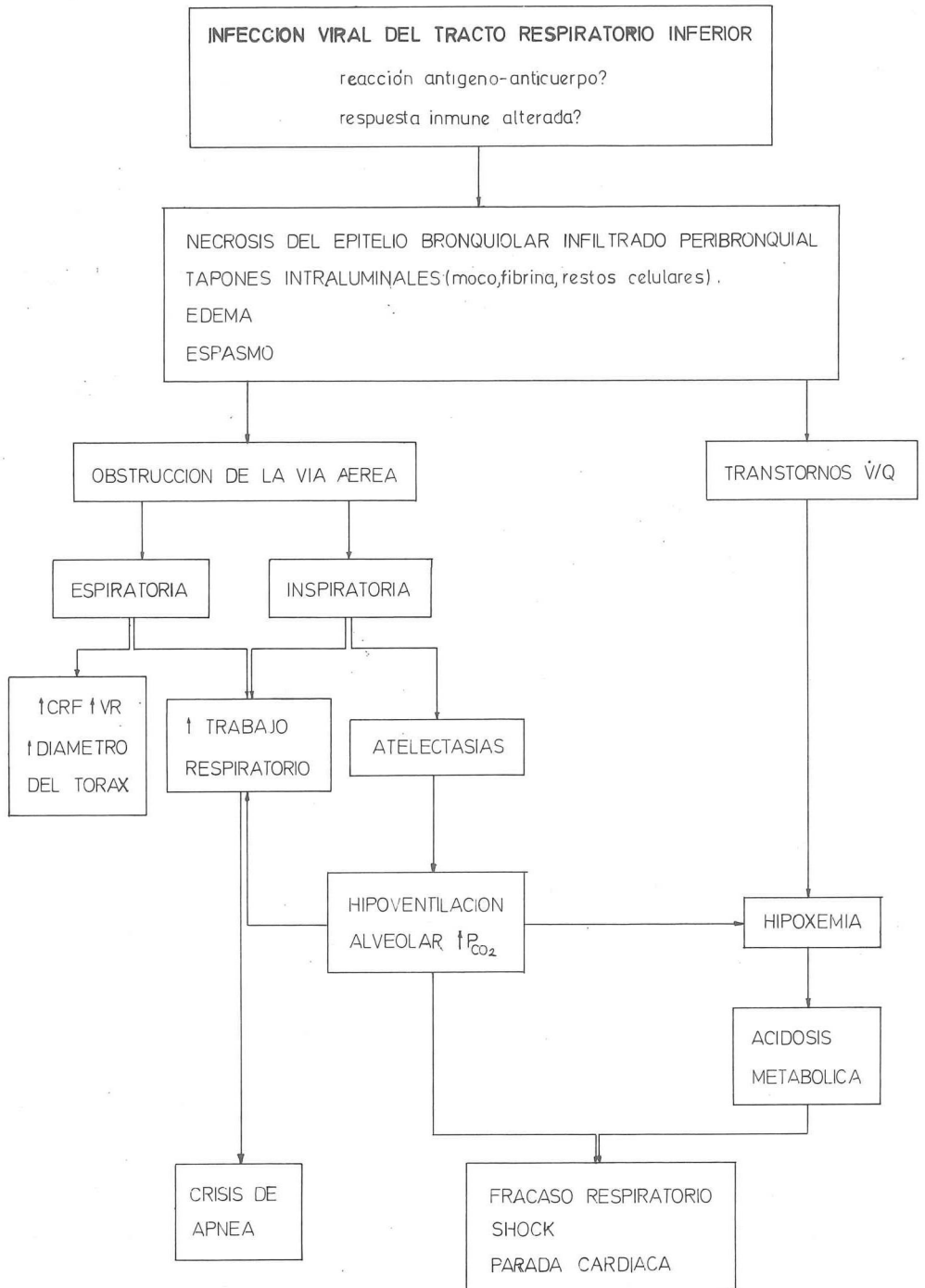


FIG. 1. *Fisiopatología de la bronquiolitis.*
 Modificada de WHOL 61978) (20) y de ESCORIHUELA y cols. (1983) (41)

encontraban falta de elevación de los niveles de esta globulina durante la fase aguda de la bronquiolitis.

FISIOPATOLOGÍA

Los aspectos fisiopatológicos más relevantes de la enfermedad se ilustran en la figura 1.

CLÍNICA

La enfermedad típicamente se inicia con sintomatología de vías respiratorias altas, sienta frecuente rinitis con secreción nasal serosa moderada, tos y estornudos (1, 6, 13, 29, 42, 43, 44, 45, 46). Rápidamente en pocas horas, o lentamente durante varios días, se avanza hacia un cuadro de dificultad respiratoria por la obstrucción que tiene lugar en las pequeñas vías aéreas. Surgen entonces sibilancias de predominio espiratorio, taquipnea, aleteo nasal y retracción intercostal. Constituye este momento el punto culminante de la enfermedad, siendo lo más frecuente que en breve tiempo se observe una mejoría, con evolución favorable, pudiendo, no obstante, en algún caso aislado progresar el cuadro hacia la insuficiencia respiratoria (Fig. 1).

TRATAMIENTO

En las bronquiolitis leves el tratamiento puede y debe ser realizado ambulatoriamente (15, 42, 47). Se darán líquidos abundantes por vía oral, sin llegar a la sobrehidratación, asegurando la ventilación correcta de la habitación. Los pacientes con mayor riesgo (lactantes muy pequeños, malnutridos, raquícticos, cardiopatías congénitas, etc.), deben ser trasladados al ámbito hospitalario (15), y aunque la enfermedad pueda aparentar gravedad extrema, el

índice de mortalidad es bajo y la fase crítica es breve, en ocasiones sólo unas horas (48). Por ello, el tratamiento debe orientarse a sostener al niño durante esta fase mediante cuidados generales y tratamiento postural, oxigenoterapia, fluidoterapia, corrección del equilibrio ácido-base, aporte calórico y eliminación de secreciones (45, 49). El oxígeno debe darse humidificado (15, 50). La fluidoterapia es esencial para mantener al niño hidratado correctamente facilitando la expulsión de secreciones pulmonares (15), además de permitir una pausa alimenticia, cuando se administran líquidos por vía IV, que evita la aspiración a que predispone el *distress* respiratorio (42). No obstante, los requerimientos de fluidos no deben sobrepasar 1,25 a 1,50 veces las necesidades basales (15, 23, 42), ya que una hiperhidratación combinada con una presión negativa intratorácica alta durante la inspiración, puede provocar la aparición de edema pulmonar (20, 45, 48), habiéndose asimismo descrito elevaciones en la concentración de ADH en casos muy aislados de bronquiolitis y neumonía por VRS (51, 52).

No se ha demostrado que la administración rutinaria de antibióticos tenga influencia sobre el curso de la enfermedad (1, 6, 15, 20, 23, 42, 44, 47, 48, 49, 54, 55). Aun así, el daño que la infección viral provoca sobre la mucosa respiratoria facilita la penetración de bacterias, recomendándose en el niño gravemente enfermo (en donde los riesgos que acompañan a una sobreinfección bacteriana son elevados) o ante los primeros signos de invasión bacteriana secundaria, el inicio de la antibióticoterapia (6, 48).

En el momento actual no existe indicación precisa para incluir a los broncodilatadores en el tratamiento de rutina de la bronquiolitis (6, 15, 45). Por otra parte, se debe tener en cuenta la relación edad-respuesta a broncodilatadores, ya que, por

razones poco claras, en los primeros meses de vida el tratamiento con estos fármacos resulta ineficaz (29, 56). Así, ante la imposibilidad de diferenciar la bronquiolitis del primer episodio de asma, se recomienda en los lactantes de edad superior a 6 meses (21) realizar un tratamiento de prueba con broncodilatadores repitiéndose las veces que sea necesario si el niño responde favorablemente.

El Comité de Drogas de la Academia Americana de Pediatría (57) se inclina hacia la ausencia de efectos beneficiosos de los corticoides en el tratamiento de la bronquiolitis, recordando que no existe base científica para su uso rutinario, y que incluso en los pacientes en grave estado no se consiguieron mejorías objetivas con su uso. No obstante, en enfermos críticos con gran deterioro del estado general, se admite por distintos autores el tratamiento con esteroides, argumentando la ausencia de toxicidad de los mismos cuando se usan durante cortos espacios de tiempo, aunque sea a dosis altas (15, 42, 47, 48).

Algunos estudios aislados han encontrado resultados satisfactorios mediante el uso de salbutamol-dexametasona combinados (58) o de ribavirina en aerosol (59).

En presencia de signos clínicos, la actitud terapéutica no debe estar condicionada a los datos gasométricos, ya que se ha comprobado que puede haber insuficiencia respiratoria brusca, por agotamiento, en pacientes que se mantienen con valores gasométricos normales a costa de un intenso trabajo respiratorio (22, 41, 60). La ventilación artificial con «presión positiva continua en vía aérea» ha demostrado resultados muy satisfactorios en estos casos (41, 47, 61). Esta medida terapéutica debe ser realizada por personal especializado, ya que el riesgo de muerte es mayor con intentos de ventilación artificial por personal inexperto que con tratamiento conservador (1).

INTERROGANTES IMPORTANTES EN LA BRONQUIOLITIS

A) *Episodios de sibilancias, hiperreactividad bronquial y asma tras la bronquiolitis*

Entre un 40 y un 50 % de los niños con bronquiolitis van a padecer episodios de sibilancias recurrentes (1, 29, 37, 38, 62), que generalmente son moderados y tienden a desaparecer a una edad temprana. El mayor riesgo se produce en los que han tenido antes de cumplir los dos años otra infección del tracto respiratorio inferior (63). La labilidad bronquial inducida por el ejercicio (37, 38, 62) o por la inhalación de histamina (38) también es muy superior tras la bronquiolitis. Por último, también existe en este grupo un mayor porcentaje de futuros pacientes asmáticos (7). En el momento actual no está clara la patogénesis de estos trastornos, implicándose distintos factores en la producción de los mismos, tales como:

- a) *Predisposición genética:*
 - a.1) Constitución atópica
 - a.2) Trastorno genético diferente
- b) *Daño viral sobre un pulmón en fase de desarrollo*
- c) *Teoría inmunológica*
- d) *Factores ambientales.*

Durante los dos primeros años de vida todos los niños padecen numerosas infecciones virales, pero sólo una pequeña parte de ellos desarrollan bronquiolitis. Podría existir un factor genético (a) responsable de que ante una infección por VRS u otro virus surja un cuadro clínico con sibilancias y de que, posteriormente, muchos de ellos tengan episodios de repetición. Esta predisposición genética pudiera ser semejante a la del asma (a.1), lo que explicaría la mayor incidencia de este proceso. Sin embargo, aunque los primeros estudios epidemiológicos realizados (36) encontraban mayor

proporción de pacientes con rasgos atópicos personales o familiares entre los que desarrollaban sibilancias post-bronquiolitis, los trabajos más recientes (36, 37, 38) han demostrado que en el desarrollo de bronquiolitis y respiración sibilante post-bronquiolitis no tiene influencia la constitución atópica. Se puede especular, entonces, con la existencia de un trastorno genético diferente a la atopia (a.2). GARCÍA MASDEVAL y cols. (35) encontraron que la incidencia de episodios respiratorios recurrentes en niños con bronquiolitis era mayor en los portadores de HLA B7. Todos los niños con tasa elevada de IgE que habían tenido procesos de repetición eran HLA B7 positivos. Se supone que dentro o muy próximos al sistema HLA pueden existir genes que funcionan como inmunoestimulantes o inmunosupresores para la producción de IgE. Por ello, una constitución genética relacionada con la expresión del antígeno B7 determinaría una respuesta especial a la infección vírica del árbol respiratorio.

¿Son la intensidad de la infección viral y los daños por ella provocados, los que gradúan el desarrollo de sibilancias post-bronquiolitis (b)? Modificaciones del músculo bronquial, lesiones del epitelio dejando libres terminaciones vagales, bloqueo de receptores beta-adrenérgicos, etc., han sido descritos como provocados por la infección viral (64). Además, las infecciones más graves por VRS provocan una respuesta linfocítica más activa con mayores niveles de IgE e histamina en las secreciones respiratorias, lo que puede ser determinante en los episodios de repetición (c). No está claro si esta alteración del sistema inmunológico existía antes de la infección (a) o es inducida por la propia infección (b).

Es bien conocida la influencia que factores ambientales (d) como el hacinamiento, la polución del aire, el número de miembros de la familia o el tabaco, tienen

sobre las enfermedades respiratorias. La bronquiolitis es más frecuente cuando el ambiente es adverso (8, 28, 38, 62, 65). La persistencia de este entorno poco adecuado puede explicar, al menos en parte, por qué se mantienen los episodios de sibilancias y surgen trastornos en la función ventilatoria.

Con los conocimientos actuales ninguna de estas hipótesis puede ser totalmente descartada, y es muy probable que, aunque con distinto peso específico, todas intervengan en la producción de las alteraciones comentadas (Fig. 2).

B) *Trastornos en las pequeñas vías aéreas tras la bronquiolitis*

En un grupo de pacientes que permanecían asintomáticos tras 10 años de sufrir bronquiolitis se evidenció «hiperexpansión pulmonar, intercambio de gases anómalo y/o patología de las pequeñas vías aéreas» (66). Otros trabajos (67, 68) encontraban alteraciones en el flujo espiratorio máximo al 25 % de la capacidad vital y en el volumen del isoflujo, lo que representa un signo precoz de alteración de las pequeñas vías aéreas. Estas anomalías se cree que pueden ser debidas a la pérdida del fuelle elástico del pulmón (por la interrupción del desarrollo de los alvéolos durante un período de crecimiento pulmonar muy rápido) y a la obstrucción de las vías aéreas periféricas donde parece más probable que resida la lesión primaria (66).

También se ha encontrado en estudios realizados durante los dos años que seguían a un episodio de bronquiolitis (69, 70) cierto grado de hiperinsuflación en los tests pulmonares, creyéndose que las lesiones a nivel de la mucosa pueden ser más determinantes de este trastorno que el espasmo muscular.

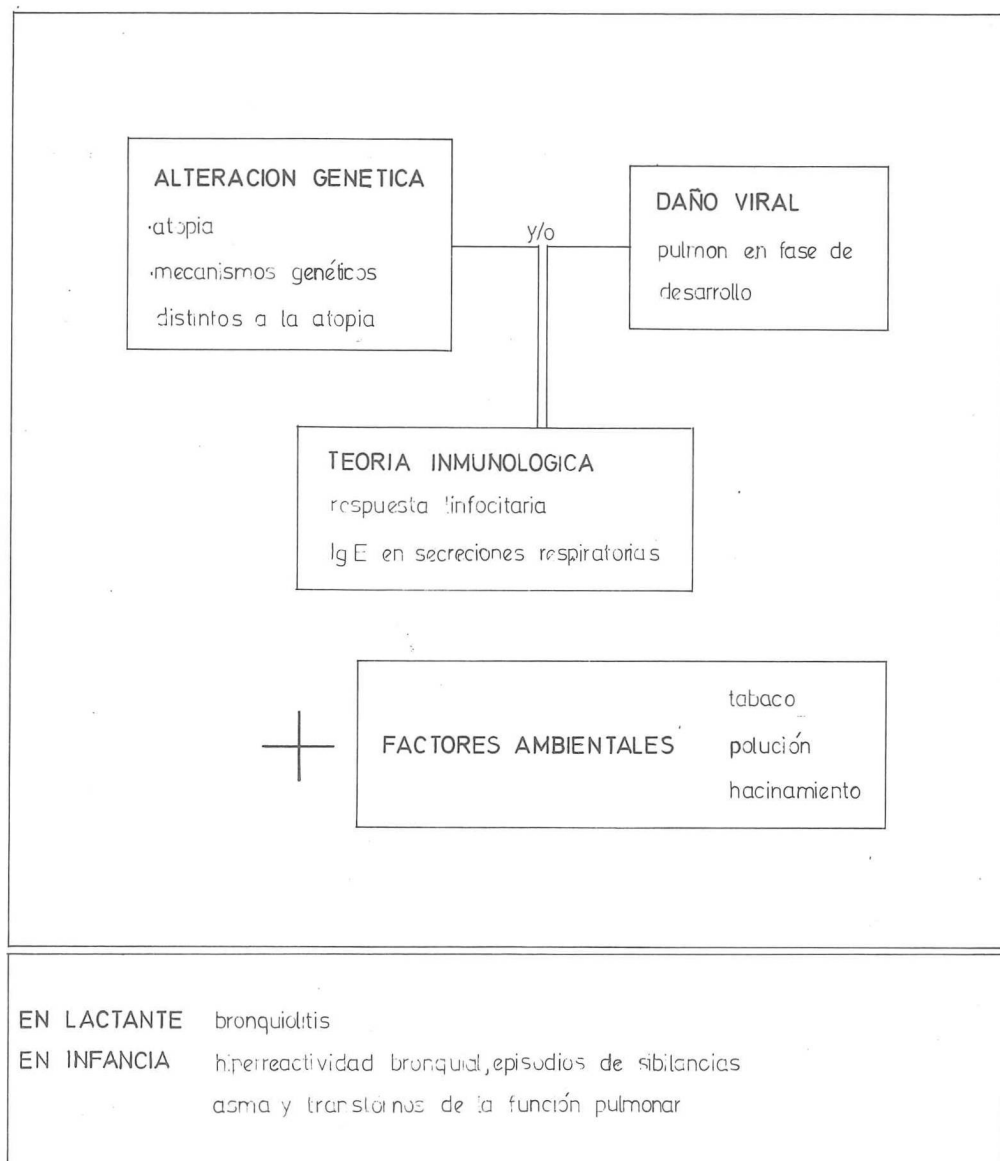


FIG. 2. Teorías patogénicas sobre los trastornos respiratorios observados tras la bronquiolitis del lactante

C) Bronquitis y Síndrome de Muerte Súbita del Lactante

El mecanismo del Síndrome de Muerte Súbita del Lactante se desconoce. La opinión general es que este tipo de muerte representa la interrupción instantánea de

alguna función fisiológica básica. Teniendo en cuenta la fuerte relación epidemiológica existente entre la incidencia de este proceso y de bronquiolitis por VRS (Fig. 3) se ha especulado que el Síndrome de Muerte Súbita sea, en algunos casos, una muerte aguda debida a sensibilización contra el VRS (este

cuadro fulminante estaría en un extremo de la escala y la bronquiolitis en el otro, ambos debidos a una reacción «alérgica» frente al virus). La liberación de sustancias constrictoras bronquiales llevaría al cierre del árbol bronquial, y en los estudios *post-mortem* sólo aquellos bronquiolos con lesiones anatomopatológicas continuarían obstruidos, mientras que otros pueden haberse relajado tras la muerte (71). Por otro lado, se describen ataques inesperados de apnea durante el curso de la bronquiolitis (72, 73), pero muchas veces también pueden ser el primer signo de la enfermedad. Por ello, es probable que un cierto

número de niños que fallecen en su domicilio con un cuadro de muerte súbita, entren dentro de este grupo (13, 43, 73).

Como se ha visto, la bronquiolitis del lactante continúa siendo un problema frustrante que urgentemente precisa mayor atención. Se necesita descubrir, en particular, por qué estos niños no responden a las drogas que resultan beneficiosas en niños mayores. La asociación entre bronquiolitis en el período de lactante y asma en la vida posterior, y posiblemente entre bronquiolitis aguda y bronquitis crónica en el adulto, supone un mayor desafío. Un cuidado

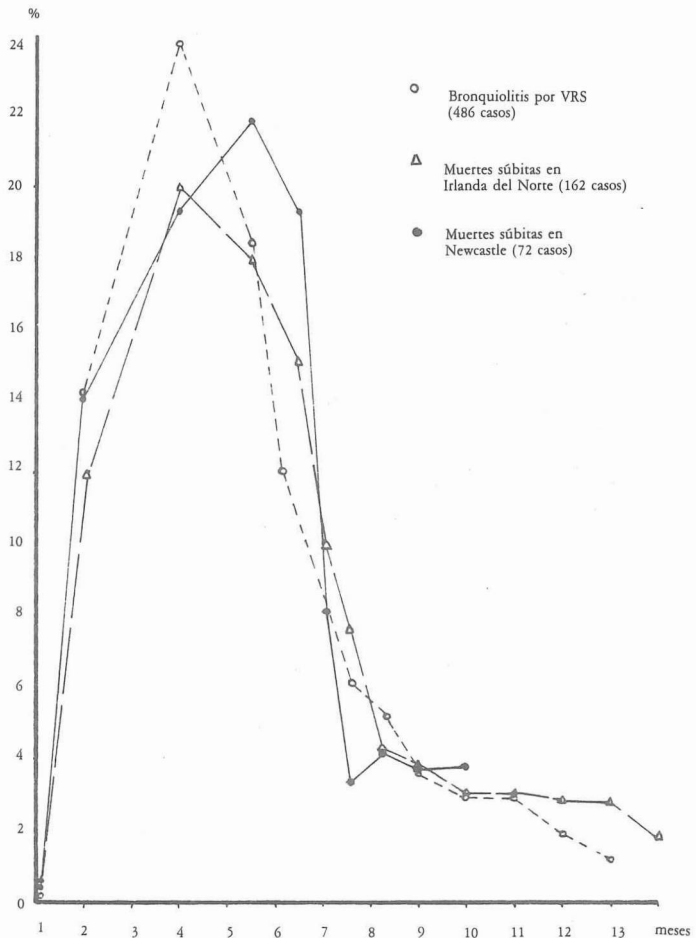


FIG. 3. Datos epidemiológicos de Irlanda del Norte y Newcastle respecto al aislamiento de VRS y síndrome de muerte súbita en lactantes. Destaca la superposición de las distintas curvas. Tomada de GARDNER, 1977 (71).

correcto y efectivo de estos pacientes puede suponer un descenso importante en la inci-

dencia de enfermedades respiratorias en el adulto (74).

BIBLIOGRAFIA

1. PHELAN, P. D.; LANDAU, L. I. y OLINSKY, A.: *Acute viral bronchiolitis*. En *Respiratory illness in children*, de PHELAN, D. Blackweel Scientific Publications, Oxford 1982; págs. 76-848.
2. HENDERSON, F. W.; CLYDE, W. A. Jr.; COLLIER, A. M. y DENNY, F. W.: *The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice*. J. Pediatr., 1979; 95: 183-190.
3. HENRY, R.; MILNER, A. D. y STOKES, G. M.: *Bronchiolitis*. Am. J. Dis. Child., 1983; 137: 805-806.
4. BEEM, M.; WRIGHT, F. H.; HAMRE, D.; EGERER, R. y OEHME, M.: *Association of the chimpanzee coryza agent with acute respiratory disease in children*. N. Engl. J. Med., 1960; 263: 423-530.
5. REPORT TO THE MEDICAL RESEARCH COUNCIL SUBCOMMITTEE ON RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS VACCINES. *Respiratory Syncytial Virus infection. Admissions to hospital in industrial, urban, and rural areas*. Br. Med. J., 1978; 2: 796-798.
6. WHOL, M. E. B.: *Bronchiolitis*. En *Disorders of the Respiratory tract in children*, de KENDIG y CHERNIK. Editorial W. B. Saunders Col., Filadelfia, 1983; págs. 283-294.
7. FOUCARD, T.: *The wheezy child*. Acta Paediatr. Scand., 1985; 74: 172-178.
8. GLEZEN, W. P.: *Pathogenesis of bronchiolitis-Epidemiologic considerations*. Pediatr. Res., 1977; 11: 239-243.
9. LANDUCCI RUBINI, L.; BENAGLIA, G.; CASA, F.; BELLELLI, E.; NARDI, G. y TANZI, M. L.: *Il ruolo del virus RS nella bronchiolite*. Min. Ped., 1980; 32: 653-662.
10. FRONTERA IZQUIERDO, P.; GARCÍA-SALA VIGUER, F.; ORELLANA LÓPEZ, F.; CRESPO GARCÍA, M.^a José y VENTOS TORRES, I.: *Estudio de 205 casos de bronquiolitis*. I. *Epidemiología y Etiología*. Rev. Esp. Pediatr., 1981; 37: 113-120.
11. WOOD, S. H.; BUDDINGH, G. J. y ABBERGER, B. F.: *An inquiry into the etiology of acute bronchiolitis of infants*. Pediatrics, 1954; 13: 363-365.
12. SELL, S. H. W.: *Some observations on acute bronchiolitis in infants*. An. J. Dis. Child, 1960; 100: 31-32.
13. SAN FILIPPO, M.; BONCINELLI, S.; CREMONCINI, R. y CANEVA, C.: *La bronchiolite nel lattante*. Min. Ped., 1972; 24: 1.175-1.188.
14. MOFFET, L. H.: *Bronquiolitis*. En *Enfermedades infecciosas en el niño*, de MOFFET, L. H. Editorial Pediátrica, Barcelona, 1978; págs. 110-117.
15. CASADO FLORES, J.: *Bronquiolitis*. Pediatría, 1984; IV: 15-19.
16. HOGG, J. C.; WILLIAMS, J.; RICHARDSON, J. B.; MACKLEM, P. T. y THURLBECK, W. M.: *Age as a factor in the distribution of lower-air-way conductance and in the pathologic anatomy of obstructive lung disease*. N. Engl. J. Med., 1970; 282: 1.283-1.287.
17. HENRY, R.; MILNER, A. D. y STOKES, G. M.: *Bronchiolitis*. Am. J. Dis. Child., 1983; 137: 805-806.
18. WHOL, M. E. B. y MEAD, J.: *Age as a factor in respiratory disease*. En *Disorders of the respiratory tract in children*, de KENDIG y CHERNIK. Editorial W. R. Saunders Co., Filadelfia, 1983; págs. 135-141.
19. REID LYNNE: *Influence of the pattern of structural growth of lung on susceptibility to specific infectious diseases in infants and children (Anatomic factors)*. Pediatr. Res., 1977; 11: 210-215.
20. WHOHL, M. E. B. y CHERNICK, V.: *State of the art: bronchiolitis*. Am. Rev. Respir. Dis., 1978; 118: 759-781.
21. SILVERMAN, M.: *Bronchodilators for wheezy infants?* Arch. Dis. Child., 1984; 59: 84-87.
22. PHELAN, P. D. y STOCKS, J. G.: *Management of severe rival bronchiolitis and severe acute asthma*. Arch. Dis. Child., 1974; 49: 143-148.
23. ELLIS, E. F.: *Therapy of acute bronchiolitis*. Pediatr. Res., 1977; 11: 263-264.
24. LENNEY, W. y MILNER, A. D.: *Alpha and beta adrenergic stimulants in bronchiolitis and wheezy bronchitis in children under 18 months of age*. Arch. Dis. Child., 1978; 53: 707-709.
25. CHANOCK, R.; ROIZMAN, B. y MEYERS, R.: *Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA)*. I. *Isolation, properties and characterization*. Am. J. Hyg., 1957; 66: 281-290.
26. MCINTOSH, K.: *Bronchiolitis and asthma: possible common pathogenetic pathway*. J. Allergy Clin. Immunol., 1976; 57: 595-604.
27. BELLANTI, J. A.: *Development of nonimmunologic, nonspecific mechanisms and specific immu-*

- nologic mechanisms in resistance to airways and pulmonary infections in infants and children.* *Pediatr. Res.*, 1977; 11: 224-227.
28. COUVREUR, J.: *Place des infections à virus.* En *Pathologie respiratoire de l'enfant*, de GERBEAUX, J. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1979; págs. 246-253.
 29. GODFREY, S.: *The wheezy infant.* En *Recent Advances in Paediatrics*, de MEADOW, R. Editorial Churchill Livingstone, Edimburgo, 1984; págs. 137-153.
 30. BERTOTTO, A.; STAGNI, G.; CAPRINO, D.; SONAGLIA, F. y VELARDI, A.: *Cell-mediated immunity in respiratory syncytial virus bronchiolitis.* *J. Pediatr.*, 1980; 97: 334-335.
 31. GARDNER, P. S.; MCQUILLIN, J. y COURT, S. D. M.: *Speculation on pathogenesis in death from respiratory syncytial virus infection.* *Br. Med. J.*, 1970; 1: 327-330.
 32. WELLS, R. C.; KAUL, A. y OGRA, P. L.: *Cell-mediated immune response to respiratory syncytial virus infection: relationship to the development of reactive airway disease.* *J. Pediatr.*, 1979; 94: 370-375.
 33. WELLS, R. C.; KAUL, T. N. y OGRA, P. L.: *The appearance of cell-bound IgE in respiratory tract epithelium after respiratory syncytial virus infection.* *N. Engl. J. Med.*, 1980; 303: 1.198-1.202.
 34. WELLS, R. C.; WONG, D. T.; SUN, M.; MIDDLETON, E.; VAUGHAN, R. S. y OGRA, P. L.: *The development of respiratory syncytial virus specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection.* *N. Engl. J. Med.*, 1981; 305: 841-846.
 35. GARCÍA MASDEVAL, M. D.; FIDALGO, I.; ARRIETA, A.; URRÁ, M. y VÁZQUEZ, C.: *Antígenos HLA en lactantes con bronquiolitis.* *An. Esp. Pediatr.*, 1983; 18: 358-363.
 36. ROONEY, J. C. y WILLIAMS, H. E.: *The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing.* *J. Pediatr.*, 1971; 79: 744-747.
 37. SIMS, D. G.; GARDNER, P. S.; WEIGHTMAN, D.; TURNER, M. W. y SOOTHILL, J. F.: *Atopy does not predispose to respiratory syncytial virus bronchiolitis or postbronchiolitic wheezing.* *Br. Med. J.*, 1981; 282: 2.086-2.088.
 38. PULLAN, C. R. and HEY, E. N.: *Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy.* *Br. Med. J.*, 1982; 284: 1.665-1.669.
 39. DI NARDO, C.; SABATINO, G.; BUCCI, E.; MIDULLA, C.; MANCINELLI, R. y MIDULLA, M.: *Serum Alpha₁ antitrypsin in children with bronchiolitis.* *The Lancet*, 1978; 1: 1.216-1.217.
 40. FIDALGO, I.; GARCÍA-FUENTES, M.; DOCIO, S. y RODRÍGUEZ-SORIANO, J.: *Serum levels of alpha₁ antitrypsin and Pi types in children with bronchiolitis.* *Helv. Paediatr. Acta*, 1980; 35: 471-476.
 41. ESCORIHUELA, R.; ROMERO GONZÁLEZ, J. y LÓPEZ LINARES DEL PRADO, M.: *Insuficiencia respiratoria del lactante secundaria a bronquiolitis.* *Rev. Esp. Pediatr.*, 1983; 39: 473-479.
 42. FRONTERA-IZQUIERDO, P. y GARCÍA-SALA VIGUER, F.: *Diagnóstico y tratamiento de la bronquiolitis.* *An. Esp. Pediatr.*, 1978; 11: 355-364.
 43. COUVREUR, J.: *Bronchiolite.* En *Pathologie Respiratoire de l'enfant*, de GERBEAUX, J. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1979; págs. 252-253.
 44. EICHENWALD, H. F. y MCCracken, G. H. Jr.: *Neumonías de origen vírico: bronquiolitis aguda.* En *Tratado de Pediatría*, de NELSON, W. E. Editorial Salvat, Barcelona, 1980; págs. 1.019-1.020.
 45. CASTRO-GAGO, M.; LÓPEZ-QUIROGA, A.; ALONSO, A. y CABANA, R.: *Bronquiolitis aguda.* *Revisión.* *Pediatratria*, 1983; III: 261-269.
 46. FELMAN, A. H.: *Air trapping-overaeration pattern.* En *The Pediatric Chest*, de FELMAN, A. H. Thomas Charles C. Publisher, Springfield, 1983; págs. 305-309.
 47. GARCÍA-SALA VIGUER, F.; FRONTERA-IZQUIERDO, P.; ORELLANA LÓPEZ, F.; VENTO, TORRES, M. y CRESPO GARCÍA, M. J.: *Estudio de 205 casos de bronquiolitis. III. Tratamiento y evolución.* *Rev. Esp. Pediatr.*, 1982; 38: 101-108.
 48. JUNCO AGUADO, E.: *Bronquiolitis.* *Ciencia Médica*, 1985; 9: 46-51.
 49. FIDALGO, I.; GARCÍA FUENTES, M. y ALLUE, X.: *Bronquiolitis. Experiencia clínica y terapéutica.* *Rev. Esp. Pediatr.*, 1974; 30: 661-664.
 50. LUCAS, O. D.: *Comments (Immunologic factors in infectious diseases of the airways and lungs in infants and children with particular emphasis on bronchiolitis).* *Pediatr. Res.*, 1977; 11: 233.
 51. GONZÁLEZ, C. F.; FINBERG, L. y BLUESTEIN, D. D.: *Electrolyte concentration during acute infections in infants and children.* *Am. J. Dis. Child.*, 1964; 107: 476-482.
 52. RIVERS, R. P. A.; FORSLING, M. L. y OLVER, R. P.: *Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in infants with respiratory infections.* *Arch. Dis. Child.*, 1981; 56: 358-363.
 53. KOFMAN, I.; KATZ, R. y AGUIRRE, P. E.: *Bronquiolitis.* En *¿Qué hacer en Pediatría? Aparato respiratorio*, de KOFMAN, I. Editorial Ergon, Buenos Aires, 1977; págs. 9-14.
 54. CARLSEN, K. H. y ORSTAVIT, I.: *Respiratory syncytial virus infections in Oslo, 1972-1978. II. Clinical and laboratory studies.* *Acta Paediatr. Scand.*, 1980; 69: 723-729.

55. FRIIS, B.; ANDERSEN, P.; BRENØE, E.; HORNSLETH, A.; JENSEN, A.; KNUDSEN, F. V.; KRASILNIKOFF, P. A.; MORDHORST, C. H.; NIELSON, S. y ULDALL, P.: *Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study.* Arch. Dis. Child., 1984; 59: 1.038-1.045.
56. LENNEY, W. y MILNER, A. D.: *At what age do bronchodilator drugs work?* Arch. Dis. Child., 1978; 53: 532-535.
57. YAFFE, S. J.; WEISS, C. F.; CANN, H. M.; GOLD, A. P.; KENNY, F. M.; RILEY, H. D.; SCHAFER, I.; STERN, L. y SHIRKEY, H. C.: *Should steroids be used in treating bronchiolitis?* Pediatrics, 1970; 46: 640-642.
58. TAL, A.; BAVILSKI, C.; YOHAT, D.; BEARMAN, J.; CORODISCHER, R. y MOSES, S. W.: *Efecto de la dexametasona y el salbutamol en el tratamiento de la crisis aguda de broncoobstrucción en los niños.* Pediatrics (ed. esp.), 1983; 15: 15-20.
59. TABER, L. H.; KHIGHT, V.; GILBERT, B. E.; MCCLUN, H. W.; WILSON, S. Z.; NORTON, H. J.; THURSON, J. M.; GORDON, W. H.; ATMAR, R. L. y SCHLAUDT, W. R.: *Ribavirina en aerosol para el tratamiento de la bronquiolitis asociada a la infección por el virus sincitial respiratorio en lactantes.* Pediatrics (ed. esp.), 1983; 16: 331-336.
60. SIMPSON, H.; MATTHEW, D. J.; HABEL, A. H. y GEORGE, E. L.: *Acute respiratory failure in bronchiolitis and pneumonia in infancy. Modes of presentation and treatment.* Br. Med. J., 1974; 2: 632-636.
61. BEASLEY, J. M. y JONES, S. E. F.: *Continuous positive airway pressure in bronchiolitis.* Br. Med. J., 1981; 283: 1.506-1.508.
62. SIMS, D. G.; DOWNHAM, M. A. P. S.; GARDNER, P. S.; WEBB, J. K. G. y WEIGHTMAN, D.: *Study of 8-year-old children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy.* Br. Med. J., 1978; 11: 11-14.
63. MCCONNOCHIE, K. M.; ROGHMANN, K. J.: *Predicting clinically significant lower respiratory tract illness in childhood following mild bronchiolitis.* Am. J. Dis. Child., 1985; 139: 625-631.
64. WELLIVER, R. C.; KAUL, T. N. y OGRA, P. L.: *The appearance of cell-bound IgE in respiratory tract epithelium after respiratory syncytial virus infection.* N. Engl. J. Med., 1980; 303: 1.198-1.202.
65. EDITORIAL: *Male oscuro - RSV?* Lancet, 1979; 1: 651-652.
66. KATTAN, M.; KEENS, T. G.; PAPIERRE, J. G.; LEVISON, H.; BRYAN, C. y REILLY, B. J.: *Anormalidades de la función pulmonar en niños asintomáticos después de una bronquiolitis.* Pediatrics (ed. esp.), 1977; 3: 494-498.
67. TAUSSIG, L. M.: *Clinical and physiologic evidence for the persistence of pulmonary abnormalities after respiratory illnesses in infancy and childhood.* Pediatr. Res., 1977; 11: 216-218.
68. CASTELLO, D.; FRANCHI, D.; FERRARIS, S.; VISCA, A. y VAIR, R.: *Controllo della funzionalità respiratoria a distanza in soggetti con progressi episodi in Bronchiolite.* Min. Ped., 1982; 34: 403-408.
69. HENRY, R. L.; MILNER, A. D.; STOKES, G. M.; HODGES, I. G. C. y GROGGINS, R. C.: *Lung function after acute bronchiolitis.* Arch. Dis. Child., 1983; 58: 60-63.
70. HENRY, R. L.; HODGES, I. G. C.; MILNER, A. D. y STOKES, G. M.: *Respiratory problems 2 years after acute bronchiolitis in infancy.* Arch. Dis. Child., 1983; 58: 713-716.
71. GARDNER, P. S.: *How Etiologic, Pathologic and Clinical Diagnoses can be made in a correlated fashion?* Pediatr. Res., 1977; 11: 254-261.
72. CHARRY, J. D.: *Newer respiratory viruses: their role in respiratory illnesses of children, Respiratory Syncytial virus (RSV).* En *Advances in Pediatrics*, de SCHULMAN, I. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1973; págs. 237-239.
73. SAUVAGEON, G.; CASTAING, H.; DUPARD, M. C.; FOURNET, J. P. y FEVRE, P.: *Les bronchiolitis sévères du nourrisson (à propos de 13 observations).* Le Poumon et le Coeur, 1977; 33: 287-294.
74. MILNER, A. D. y HENRY, R. L.: *Acute airways obstruction in children under 5.* Thorax, 1982; 377: 641-645.