



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/pediatr.v50i3.xx>



Revisión de tema

Bronquiolitis: una perspectiva actual

Nicolás Estrada^a Paula Andrea Vesga^a Julio César Restrepo^b

^a Estudiante de medicina de la Pontificia Universidad Javeriana Cali. Cali, Colombia. Correo electrónico: nicoe143@outlook.com

^b Médico pediatra de la Universidad del Valle. Docente de la asignatura de Pediatría de la Pontificia Universidad Javeriana Cali. Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de junio de 2017

Aceptado el 15 de agosto de 2017

Palabras clave:

Bronquiolitis aguda
virus sincitial respiratorio
epidemiología
microbiología
solución salina hipertónica.

Keywords:

Bronchiolitis
respiratory syncytial viruses
epidemiology
hypertonic saline solution.

R E S U M E N

La bronquiolitis es una enfermedad que involucra las vías respiratorias inferiores y afecta a un gran número de lactantes en el mundo. Se estima que a causa de esta enfermedad hay, anualmente, 3.4 millones de admisiones hospitalarias y 199,000 muertes en los países en vía de desarrollo. La enfermedad es más frecuente en las temporadas de lluvia y existen múltiples factores de riesgo que pueden aumentar su gravedad.

El agente causal más importante de la bronquiolitis es el virus sincitial respiratorio, el cual se transmite por medio de fómites nasales. El cuadro clínico inicia con síntomas de la vía aérea superior que progresan a las vías aéreas inferiores, llegando a causar insuficiencia respiratoria como consecuencia de una alta liberación de mediadores proinflamatorios. El diagnóstico es clínico, sin embargo, se utilizan otros métodos diagnósticos cuando hay sospecha de otra patología. Diferentes terapias han sido propuestas para su manejo clínico, que se basan en medidas de sostén para el paciente, el uso de oxígeno, nebulizaciones de solución salina hipertónica, corticosteroides, antivirales, profilaxis con palivizumab y, más recientemente, el uso de sulfato de zinc.

Todavía existe un considerable desconocimiento acerca de algunos aspectos relacionados con el manejo de esta enfermedad. Sin embargo, se han descubierto nuevos mecanismos fisiopatológicos que en un futuro podrían llegar a ser un blanco terapéutico.

Bronchiolitis: a Current Perspective

A B S T R A C T

Bronchiolitis is a disease that involves the lower respiratory tract and affects large numbers of nurslings worldwide. It is estimated that as a result of this disease there are, in developing countries, 3.4 million hospital admissions and 199,000 deaths per year. This disease is more frequent in rainy seasons and there are multiple risk factors which can increase its severity. The most important causal agent of bronchiolitis is the respiratory syncytial virus, which is transmitted through nasal secretions. The clinical picture begins with symptoms of the upper

*Autor para correspondencia. Nicolás Estrada

Correo electrónico: nicoe143@outlook.com; paula4vesga@hotmail.com; julioestrepo@julioestrepo.com

airway that progress to the lower airway, leading to respiratory failure as a consequence of a high release of proinflammatory mediators. The diagnosis is clinical; however, other diagnostic methods are used when there is suspicion of another disease. Many therapies for its clinical management have been proposed, which are based on patient support measures, oxygen use, hypertonic saline solution, corticosteroids, antivirals, prophylaxis with palivizumab, and more recently zinc sulfate use.

There are still a lot of unknowns, especially when it comes to the management of the disease. However, new pathophysiological mechanisms have been discovered that in the future could become a therapeutic target.

Introducción

La bronquiolitis aguda es una de las patologías infecciosas más prevalentes en la infancia, siendo más frecuente en niños que en niñas⁽¹⁾⁽²⁾, que afecta el tracto respiratorio inferior⁽¹⁾. La enfermedad puede presentarse de forma leve, sin embargo, en algunos casos evoluciona hasta generar insuficiencia respiratoria⁽³⁾. El virus sincitial respiratorio (VSR) es su principal microorganismo causal, principalmente en los pacientes hospitalizados. Se estima que a causa de esta enfermedad hay, anualmente, 3.4 millones de admisiones hospitalarias y 199,000 muertes en los países en vía de desarrollo⁽¹⁾.

Diferentes estrategias se han propuesto para el manejo de la bronquiolitis, como el uso de broncodilatadores, solución salina hipertónica nebulizada y corticosteroides, entre otras. Este artículo busca resumir el estado del arte acerca del tratamiento de la bronquiolitis.

Epidemiología

Se estima que la incidencia mundial del VSR es de 33 millones en niños menores de 5 años⁽⁴⁾. En los Estados Unidos, hay aproximadamente 800,000 niños que requieren manejo ambulatorio por el VSR y 172,000 hospitalizaciones anuales con diagnóstico de bronquiolitis⁽⁵⁾.

La enfermedad se presenta con más frecuencia durante las temporadas de lluvia. El clima puede contribuir a la transmisión y severidad de la enfermedad, ya que la inhalación de aire frío afecta la función ciliar, dificultando la defensa del huésped frente al microorganismo e inhibiendo la respuesta viral dependiente de la temperatura⁽¹⁾.

El virus es transmitido, frecuentemente, por grandes fómites de secreciones nasales y permanece durante varias horas en objetos inanimados y manos, permitiendo la transmisión por contacto directo. Habitualmente los niños mayores son quienes ingresan el virus al hogar y lo transmiten a los lactantes y a los padres⁽⁶⁾.

Existen factores de riesgo asociados con la bronquiolitis grave que hacen necesaria la hospitalización, tales como prematuridad, factores ambientales (tabaquismo pasivo y hacinamiento), enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca congénita, inmunodeficiencias, enfermedad neurológica⁽⁷⁾⁽⁸⁾ y bajo nivel socioeconómico⁽²⁾. Actualmente, 1 de cada 10 niños que se hospitaliza por bronquiolitis tiene al menos un factor de riesgo y, entre el 2% y el 3% de estos, requieren ventilación mecánica⁽⁷⁾.

Fisiopatología y microbiología

El germen que con más frecuencia provoca bronquiolitis es el VSR (72%)⁽⁷⁾, cuyo período de incubación es de 2 a 8 días, mientras que la duración habitual de la enfermedad en huéspedes inmunocompetentes es de 3 a 8 días, pero en inmunocomprometidos y lactantes puede ser de hasta 4 semanas. El segundo germen en frecuencia es el rinovirus; también pueden provocarla parainfluenza, adenovirus y micoplasma⁽²⁾.

En cuanto al VSR, existen ciertas características importantes que permiten entender la fisiopatología de la enfermedad. Este es un virus envuelto, no segmentado y de cadena simple de ARN en sentido negativo, perteneciente a la familia pneumoviridae⁽²⁾⁽⁶⁾⁽⁹⁾. Tiene en su membrana las glicoproteínas G y F, que son importantes para la unión y entrada a las células del tracto respiratorio, respectivamente. Cuando las células son infectadas, expresan la glicoproteína F en su membrana, causando la fusión de otras células infectadas, formando un sincitio (de ahí su nombre).

La glicoproteína G tiene una porción denominada CX3C que se une específicamente al receptor CX3CR1, ubicado en las células epiteliales ciliadas, facilitando la unión⁽⁹⁾. La unión del virus a la célula conduce al daño epitelial, así como al reclutamiento y la activación de los leucocitos en el pulmón, induciendo una respuesta inmune excesiva y generando la inmunopatología. Las características estructurales propias de la edad, como el pequeño calibre de las vías respiratorias, puede hacer a los niños propensos a una mayor reducción del lumen de la vía aérea y a la hipoxia resultante⁽⁹⁾.

El desarrollo y agravamiento de la enfermedad se ha relacionado a una alta liberación de mediadores proinflamatorios causada por la falta de control temprana del virus y una alta carga viral, sin embargo, esta no ha sido asociada con mayor tiempo de hospitalización ni de duración de las sibilancias⁽¹⁰⁾.

De igual manera, la respuesta inmune innata se produce inmediatamente después de la infección y es importante para la contención temprana de patógenos antes de la respuesta inmune adaptativa. Como primera línea de defensa se encuentran el moco, los péptidos antimicrobianos y los tensoactivos. Luego, el virus debe enfrentar a las células de las vías respiratorias (células epiteliales, macrófagos y células dendríticas), y cuando estas son infectadas, se desencadena la respuesta inmune y se empiezan a dar señales para iniciar la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. El interferón (INF) tipo I restringe la replicación del virus y ayuda en el reclutamiento y activación de las células inmunes, sin embargo, el VSR tiene dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2) que inhiben

la producción del INF. Por otro lado, la activación de los neutrófilos y los monocitos ayuda a producir lesión pulmonar, mientras que las células T y las NK limitan el daño y eliminan el virus⁽⁹⁾.

En la respuesta inmune adaptativa, los linfocitos B secretan anticuerpos específicos de VSR para evitar la propagación viral y la reinfección, y los linfocitos T son importantes en la eliminación del virus durante la infección primaria⁽⁹⁾.

Se ha descubierto que las células B reguladoras-neonatales (nBreg) se ven afectadas y contribuyen en la fisiopatología. Estas células secretan interleuquina (IL) 10 por la propia infección del virus, haciendo que haya una supresión de las células dendríticas y células T inflamatorias (TH1). El VSR reconoce una IgM expresada en las nBreg, haciendo que el virus se acople y permitiendo una cascada de señalización. La secreción de IL-10 no solo está explicada por este mecanismo, sino también porque el virus hace mimetismo molecular con el CXCR3R1, que permite la entrada del virus a la célula, facilitando su replicación. Se ha demostrado que la cantidad de nBreg en la sangre del paciente se relaciona con la severidad y el proceso agudo de la enfermedad⁽¹¹⁾.

Así mismo, un estudio reciente, con una muestra de 1005 pacientes, logró identificar que existen 4 perfiles de microbiota: Dominante por *Haemophilus* (19.2%), Dominante por *Moraxella* (21.9%), Dominante por *Streptococo* (28.2%) y el Mixto (30.7%). El estudio demostró que los participantes con un perfil Dominante por *Haemophilus* requirieron en mayor medida cuidados intensivos en comparación con aquellos con uno Dominante por *Moraxella* (20.2% a 12.3%, respectivamente) (OR 1.81, 95% IC 1.07–3.11, p=0.03). Adicionalmente, aquellos pacientes con un perfil Dominante por *Haemophilus* y que tenían una infección concomitante por VSR tenían mayores probabilidades de quedar en cuidados intensivos (p=0.03). El estudio logró concluir, además, que pacientes con un perfil Dominante por *Haemophilus* tenían una mayor severidad de la bronquiolitis, al igual que mayor tiempo de estadía hospitalaria⁽¹²⁾.

Por otro lado, también se sabe que la microbiota juega un papel importante en la expresión de la quimiocina CCL5 a nivel de las vías respiratorias, siendo esta la encargada de atraer a los leucocitos. Al parecer, la microbiota tiene un rol fundamental en todo el proceso inflamatorio, ya que lleva a una expresión local alterada de la quimiocina CCL5, influyendo en la severidad de la bronquiolitis⁽¹³⁾.

Como consecuencia de todo el proceso inflamatorio mencionado anteriormente, hay formación de edema, desechos celulares y moco, que resultan en la formación de un tapón denso que ocluye los bronquiolos menores de 2 milímetros de diámetro, provocando atrapamiento de aire y dando como síntoma las sibilancias⁽²⁾.

Presentación clínica

El cuadro clínico inicia con síntomas respiratorios altos que pueden durar entre dos y cuatro días: congestión nasal, rinorrea, fiebre y tos⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁶⁾⁽¹⁴⁾; que, posteriormente, evolucionan hacia manifestaciones de vías respiratorias inferiores, entre las cuales se encuentran: taquipnea, tirajes, sibilancias, posibles estertores e hipoxemia⁽¹⁾⁽²⁾⁽¹⁴⁾. El tórax puede encontrarse con un diámetro antero-posterior aumentado e hiperresonante, debido al atrapamiento de aire⁽²⁾. En los recién nacidos prematuros, la apnea puede ser una manifestación temprana de infección por VSR⁽⁶⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de la bronquiolitis es clínico, basado en la historia clínica y el examen físico⁽¹⁾. Actualmente no se recomienda hacer exámenes para diagnosticar la etiología, ya que la identificación del virus no cambia el tratamiento y no es predictor de mejoría clínica en el paciente⁽¹⁴⁾; únicamente se recomienda buscar el VSR mensualmente en niños que reciben profilaxis, para determinar cuándo es prudente suspender el tratamiento⁽¹⁴⁾. En cuanto a la radiografía de tórax, se pueden identificar marcas peribronquiales, hiperinflación, atrapamiento de aire, infiltrados, atelectasias y/o signos de neumonía viral⁽⁶⁾⁽¹⁴⁾. A pesar de esto, tomar placas de tórax no mejora los resultados clínicos y está asociado a un mayor uso de antibióticos⁽¹⁾⁽¹⁴⁾. Si hay sospecha de otras enfermedades (Tabla 1) que presenten un cuadro clínico similar al de la bronquiolitis, es aconsejable hacer los exámenes pertinentes para su diagnóstico.

Tratamiento

Tratamiento no farmacológico

Estudios recientes han demostrado la importancia del uso de medidas no farmacológicas para el manejo de esta enfermedad. El tratamiento de elección ha sido el soporte nutricional, la hidratación y el curso natural de la enfermedad. Sin embargo, hay evidencia que demuestra que la implementación de técnicas fisioterapéuticas, como realizar técnicas de “drenaje autogénico asistido” (assisted autogenic drainage, AAD, por sus siglas en inglés) y la “ventilación intrapulmonar percusiva” (intrapulmonary percussive pentilation, IPV), han resultado efectivas, pues reducen el tapón de moco, la hiperinflación pulmonar y el riesgo de presentar atelectasias. Además, se ha visto que la utilización de estas técnicas, como también el lavado nasofaríngeo, reduce el tiempo de hospitalización⁽¹⁵⁾.

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales

Anillos vasculares de la vía aérea ⁽¹⁾
Asma ⁽²⁾
Reflujo ⁽²⁾
Aspiración de cuerpo extraño ⁽¹⁾⁽²⁾
Neumonía ⁽²⁾
Insuficiencia cardíaca congestiva ⁽¹⁾⁽²⁾

Se han encontrado niveles más altos de IgG en la leche materna de las madres de los hijos sanos, que explican el efecto protector de esta frente a la bronquiolitis, comparados con los bajos niveles de IgG en la leche de las madres de los lactantes que sí presentan la enfermedad⁽¹⁶⁾.

La mayoría de pacientes que presentan bronquiolitis no necesitan líquidos endovenosos, excepto aquellos que se encuentran en estado grave o que rechazan la alimentación. Esto se explica porque los osmoreceptores intratorácicos censan una depleción de volumen falso por la hipoxia que causa la enfermedad, activando la secreción de la hormona antidiurética, que incrementa la volemia⁽¹⁷⁾.

Tratamiento Farmacológico

El oxígeno por cánula nasal de alto flujo (HFNC) es una de las opciones terapéuticas que ha aumentado en popularidad en los últimos años por mostrar resultados alentadores⁽¹⁸⁾. Sin embargo, la capacitación e inversión en nuevos equipos es costosa y existe la preocupación acerca de la seguridad del paciente por riesgo de neumotórax, neumomediastino e infección nosocomial⁽³⁾. La presión positiva continua en el vía aérea (CPAP) es la modalidad tradicional de apoyo respiratorio para la bronquiolitis y ha sido utilizado con mayor frecuencia en áreas de alta dependencia y cuidados intensivos⁽³⁾. Un estudio multicéntrico y aleatorio reciente, con una muestra de 142 niños (TRAMONTANE study), (19) comparó ambos mecanismos de soporte ventilatorio en niños con una bronquiolitis moderada y niños con bronquiolitis severa, encontrando que el CPAP Nasal tiene un 20% de superioridad sobre la HFNC ($p = 0.001$). El estudio concluyó que la HFNC fue menos eficiente en poder mejorar rápidamente el patrón respiratorio y poder aliviar el estrés en los músculos del niño⁽¹⁹⁾. Por otro lado, el oxígeno domiciliario para pacientes con bronquiolitis leve tiene beneficios para el paciente y los familiares, pues se demostró que el 80% de los pacientes prefirió oxígeno domiciliario por encima de la hospitalización; además, es seguro por la baja incidencia de efectos adversos⁽²⁰⁾. En consecuencia, el oxígeno domiciliario es una alternativa efectiva a la hospitalización para algunos de estos pacientes⁽²⁰⁾. Otra terapia usada es el uso de Heliox, que puede mejorar la evolución clínica en la primera hora de admisión hospitalaria, pero no reduce la tasa de intubación, la necesidad de ventilación mecánica ni la longitud de permanencia en la UCI⁽²⁾. No obstante, no es claro todavía el rol del Heliox en la bronquiolitis, de manera que se necesita más evidencia⁽²¹⁾.

El uso de solución salina (SS) hipertónica nebulizada al 3% o incluso al 5% es seguro y eficaz para el tratamiento de la bronquiolitis y se asocia con una disminución de la duración media de la estancia hospitalaria y una mejor evolución clínica⁽²⁾. Esto debido a las propiedades osmóticas de dicha solución, que extrae el agua de la submucosa, reduciendo el edema, mejorando las propiedades del moco y estimulando la excreción de prostaglandina E2, que favorece el movimiento de los cilios e induce tos para limpiar mecánicamente las vías aéreas⁽²²⁾. La administración más frecuente de las nebulizaciones puede tener efectos beneficiosos en la capa de moco y en la capa periciliar⁽²²⁾.

También se ha propuesto la combinación de SS hipertónica y epinefrina. La última tiene un efecto α -adrenérgico, siendo el

efecto β -adrenérgico responsable de la vasoconstricción y reducción del edema de la vía aérea⁽²³⁾. Por consiguiente, tendría sentido y utilidad clínica su uso en la bronquiolitis. A pesar de esto, la evidencia es conflictiva. Un estudio español con 185 niños mostró una mejoría significativa entre los 3 y 5 días ($p=0.029$ y $p=0.036$, respectivamente) y en el tiempo de hospitalización (promedio 3.9 vs 4.8 días; $p = 0.011$)⁽²³⁾. Contrariamente, un estudio más pequeño en Túnez con 94 niños intentó comparar la epinefrina y el placebo en el tiempo de hospitalización (media [DS] de 3.5 [2.0], 3.6 [1.7], y 4.5 [3.8] días, respectivamente; $p=0.316$), concluyendo que la diferencia entre el placebo y la epinefrina no era significativa⁽²³⁾. Debido al estado actual de la evidencia, se necesitan más estudios para recomendar la combinación de epinefrina y SS hipertónica.

Otra de las terapias propuestas ha sido uso de sulfato de zinc. En un estudio con el método de doble ciego se encontró que había una mejoría significativa de la tos y las sibilancias a las 48 horas ($p=0.01$ y $p=0.24$, respectivamente) y a las 72 horas de su uso ($p=0.001$ y $p=0.0001$, respectivamente)⁽²⁴⁾. Sin embargo, cabe anotar que el estudio fue hecho con una muestra poblacional de 99 niños. Por lo anterior, se considera que se requieren estudios con grupos poblacionales más grandes.

La ventilación mecánica invasiva es necesaria en aproximadamente el 10% de los lactantes hospitalizados con infección por VSR⁽²⁵⁾. La intubación causa edema laringo-traqueal, estridor y parálisis de las cuerdas vocales, lo que hace fallar el proceso de extubación, haciendo necesaria la reintubación y, como consecuencia, una duración prolongada en UCI y mayores tasas de mortalidad. Debido a lo anterior, la administración profiláctica de dexametasona se ha usado para reducir estos riesgos por su efecto antiinflamatorio⁽²⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾. Pero hay poca evidencia de la eficacia del uso de corticosteroides en el tratamiento de la bronquiolitis y no es recomendada en las guías respectivas⁽²⁷⁾. Actualmente, se siguen usando en la práctica clínica tanto los broncodilatadores como corticosteroides por la cercanía que hay entre la bronquiolitis y el asma⁽²⁸⁾.

Hasta la fecha no hay tratamientos efectivos para la bronquiolitis. Ensayos clínicos recientes en adultos muestran resultados alentadores en el uso de algunos nuevos antivirales⁽²⁹⁾. La administración de inhibidores de fusión y análogos nucleosídicos mejora la sintomatología clínica, en comparación con el placebo, sin embargo, queda el interrogante de si efectos similares son observables en niños⁽²⁹⁾. No obstante, la profilaxis puede realizarse con palivizumab, que es un anticuerpo monoclonal contra la proteína F del VRS⁽⁹⁾⁽⁶⁾. La inmunoprofilaxis es utilizada en temporadas lluviosas en los neonatos con alto riesgo, buscando prevenir la infección y el compromiso clínico por el riesgo de desarrollo de una infección grave. Se ha demostrado su eficacia en la disminución del riesgo de hospitalizaciones por VSR y se asocia con menos días de sibilancias⁽²⁾⁽³⁰⁾. Como las infecciones del tracto respiratorio se asocian con un alto riesgo de desarrollar asma en la infancia, la inmunoprofilaxis podría reducir este riesgo, siendo un factor potencialmente modificable⁽³⁰⁾.

Conclusiones

Es evidente que todavía queda mucho por conocer al respecto de esta enfermedad, en especial sobre el tratamiento. A pesar

de eso, la SS hipertónica se ha mostrado efectiva y el sulfato de zinc parece prometedor para su tratamiento. Con nuevos estudios realizados sobre la fisiopatología, en especial sobre el rol que juegan la microbiota y las nBreg, se podría esperar que en un futuro lleguen a ser un blanco terapéutico. En suma, se requiere más investigación acerca del tema.

Conflictos de interés

Ninguno para reportar.

REFERENCIAS

- Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *The Lancet* 2016;389:211-24.
- Teshome G, Gattu R, Brown R. Acute bronchiolitis. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(5):1020-34.
- Turnham H, Agbeko RS, Furness J, Pappachan J, Sutcliffe AG, Ramnarayan P. Non-invasive respiratory support for infants with bronchiolitis: a national survey of practice. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240267> (Fecha de consulta: 20 de septiembre de 2017).
- Jha A, Jarvis H, Fraser C, J.M. Openshaw P. Respiratory syncytial virus. <https://goo.gl/Jm9ioi5> (Fecha de consulta: 29 de septiembre de 2017).
- Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016;374(1):62-72.
- Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection An Illness for All Ages. *Clin Chest Med* 2017;38(1):29-36.
- Hasegawa K, Pate BM, Mansbach JM, Macias CG, Fisher ES, Piedra PA, et al. Risk factors for requiring intensive care among children admitted to ward with bronchiolitis. *Acad Pediatr* 2015;15(1):77-81.
- Parris DC, Green RJ. Risk Factors for RSV Bronchiolitis Do Not Include Secondary Immunodeficiency. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674916321911> (Fecha de consulta: 29 de septiembre de 2017).
- Johansson C. Respiratory syncytial virus infection : an innate perspective <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5224685/> (Fecha de consulta: 20 de septiembre de 2017).
- Paula A, Souza D De, Alves L, Leitão DA, Luisi F, Souza RG, et al. Lack of association between viral load and severity of acute bronchiolitis in infants. *JBP* 2016;42(4):261-5.
- Zhivaki D, Lim A, Zhang X, Lo-man R, Lim A, Morva A, et al. Respiratory Syncytial Virus Infects Regulatory B Cells in Human Neonates via Chemokine Receptor CX3CR1 and Promotes Lung Disease Severity Article Respiratory Syncytial Virus Infects Regulatory B Cells in Human Neonates via Chemokine Receptor CX3CR1 and Pr. *Immunity* 2017;46:301-14.
- Hasegawa K, Mansbach JM, Ajami NJ, Espinola JA, Henke DM, Petrosino JF, et al. Association of nasopharyngeal microbiota profiles with bronchiolitis severity in infants hospitalised for bronchiolitis. *Eur Respir J* 2016;48(5):1329-39.
- Hasegawa K, Mansbach JM, Ajami NJ, Petrosino JF, Freishtat RJ, Teach SJ, et al. The relationship between nasopharyngeal CCL5 and microbiota on disease severity among infants with bronchiolitis. *Allergy [Internet]*. 2017;marzo:1-5.
- Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician [Internet]*. 2017;95(2):94-9. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=jlh&AN=2011758879&site=ehost-live>
- Carr SB, Main E. Editorial Acute Bronchiolitis—Should We Be Doing More? *Pediatr Pulmonol* 2017;52:279-80.
- Li C, Liu Y, Jiang Y, Xu N, Lei J. Immunomodulatory constituents of human breast milk and immunity from bronchiolitis. *Ital J Pediatr* 2017;43(1):8.
- Toledo del Castillo B, González Ruiz de León E, Rivas García A, Vázquez López P, Miguez Navarro MC, Marañón Pardillo R. Association between moderate-severe bronchiolitis and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in emergency departments. *An Pediatr* 2016;84(1):24-9.
- Cambronie G, Pons-Odena M, Baleine J, Milési C. High flow nasal cannulae for acute viral bronchiolitis in young infants: Evidence-based medicine is underway to define target populations and optimal flows. *J Thorac Dis* 2017;9(7):1763-6.
- Milési C, Essouri S, Pouyau R, Liet J, Afanetti M, Portefaix A, et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med* 2017;43(2):209-16.
- Fuzak Freeman J, Deakynne S, Bajaj L. Emergency Department Initiated Home Oxygen for Bronchiolitis: A Prospective Study of Community Follow-up, Caregiver Satisfaction and Outcomes. *Acad Emerg Med* 2017;24(8):920-29.
- Wurzel DF, Ranganathan S. No evidence that heliox inhalation therapy improves important outcomes for infants with bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 2016;52(12):1114-6.
- Ratajczyk-Pekrul K, Gonerko P, Peregud-Pogorzelski J. The clinical use of hypertonic saline/salbutamol in treatment of bronchiolitis. *Pediatr Pol* 2016;91(4):301-7.
- Sakulchit T. Nebulized epinephrine for young children with bronchiolitis. *Can Fam Physician* 2016;62:991-3.
- Mahyar A, Ayazi P, Ahmadi NK, Nikoo STP, Hamzehloo S, Taremiha A, et al. Zinc sulphate for acute bronchiolitis: A double-blind placebo-controlled trial. *Infez Med* 2016;24(4):331-6.
- Veldhoen ES, Smulders CA, Kappen TH, Calis JC, van Woensel J, Raymakers-Janssen PAM, et al. Post-extubation stridor in Respiratory Syncytial Virus bronchiolitis: Is there a role for prophylactic dexamethasone? *PLoS One* <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0172096> (Fecha de consulta 29 de septiembre de 2017).
- Verma IP, Garg P, Karnawat BS, Jain A, Verma P, Kumawat R. Study of therapeutic effects of nebulized adrenaline alone , nebulized adrenaline plus injectable dexamethasone (in combination) and nebulized 3 % hypertonic saline alone in clinically diagnosed cases of bronchiolitis. *Int J Contemp Pediatr* 2017;4(4):1414-9.
- McCulloh RJ, Smitherman SE, Koehn KL, Alverson BK. Assessing the impact of national guidelines on the management of children hospitalized for acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(7):688-94.
- Macias CG, Mansbach JM, Fisher ES, Riederer M, Piedra PA, Sullivan AF, et al. Variability in inpatient management of children hospitalized with bronchiolitis. *Acad Pediatr* 2015;15(1):69-76.
- Caballero MT, Polack FP, Stein RT. Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment. <https://goo.gl/fqoxH8> (Fecha de consulta: 29 de septiembre de 2017).
- Carroll KN, Gebretsadik T, Escobar GJ, Wu P, Li SX, Walsh EM, et al. Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis in High-Risk Infants and Development of Childhood Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2016;139(1):66-71.