

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE BRONQUIOLITIS AGUDA: MENOS ES MÁS

UPDATE IN THE TREATMENT OF ACUTE BRONCHIOLITIS: LESS IS MORE

Claudia Fuentes S.¹, Guillermo Cornejo C.², Raúl Bustos B.³

1. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias.

Profesor Asistente. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina. Universidad de Concepción. Chile.

2. Médico Residente de Pediatría. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina. Universidad de Concepción. Chile.

3. Medicina Intensiva Pediátrica. Clínica Sanatorio Alemán. Concepción. Chile

ABSTRACT

Viral bronchiolitis is a major worldwide cause of morbidity and mortality in children under two years old. Evidence-based management guidelines suggest that there is no effective treatment for bronchiolitis and that supportive care - hydration and oxygenation - remains the cornerstone of clinical management. In this review we describe the current guidelines of treatment with emphasis in the limitation of unnecessary testing and intervention. Also, we discuss the future directions in the research of new therapies for bronchiolitis.

Keywords: bronchiolitis, respiratory syncytial virus, guidelines

RESUMEN

La bronquiolitis viral es una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños de menos de dos años de edad en todo el mundo. Las guías clínicas basadas en la evidencia sugieren que no existe un tratamiento efectivo para la bronquiolitis y que la hidratación y una adecuada oxigenación, siguen siendo la base del manejo clínico. En esta revisión, se describen las actuales guías de tratamiento haciendo énfasis en limitar los exámenes e intervenciones innecesarias. También discutimos la investigación en nuevas terapias para la bronquiolitis.

Palabras clave: bronquiolitis, virus respiratorio sincicial, guías clínicas

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis aguda se define como el primer episodio de sibilancias en un lactante menor de 12 meses de edad (1). Es una infección viral del tracto respiratorio inferior que se caracteriza por inflamación, edema y necrosis de células epiteliales que revisten la vía aérea pequeña, aumentando la producción de mucus. Clínicamente se manifiesta inicialmente con rinitis y tos evolucionando posteriormente con taquipnea, sibilancias, crépitos, uso de musculatura accesoria y/o aleteo nasal (2).

Hace aproximadamente 50 años, Reynolds y Cooke publicaron una revisión de bronquiolitis aguda, la cual señala similares conceptos a los actuales en relación a definición de la enfermedad y tratamiento, lo que nos demuestra que los puntos claves de esta patología han permanecido prácticamente sin cambios en el tiempo (3).

Esta patología representa la causa más frecuente de hospitalización en lactantes menores de un año, lo que implica elevados costos para los sistemas de salud y una alta morbilidad tanto en niños sanos, como en pacientes con factores de riesgo (4).

Correspondencia:

Dra. Claudia Fuentes Sáez
Departamento de Pediatría, Universidad de Concepción
Chacabuco esquina Janequeo S/N
Concepción, Región del Biobío, Chile
Correo electrónico: claufuentessaez@gmail.com

ETIOLOGÍA

Los principales agentes etiológicos de la bronquiolitis aguda son los virus, siendo el más importante el virus respiratorio sincicial (VRS). Otros agentes se presentan en la Tabla 1. Si bien las características clínicas de la bronquiolitis por diferentes virus son en general similares, se ha observado que la bronquiolitis por rinovirus, tendría un curso clínico menos severo que la bronquiolitis por VRS con menos días de hospitalización (5).

Tabla 1. Etiología de bronquiolitis

Frecuencia (%) #	
Virus Respiratorio Sincicial	50-80
Rinovirus	5-25
Parainfluenza tipo 3	5-25
Metaneumovirus	5-10
Adenovirus	5-10
Coronavirus	5-10
Influenza	1-5
Enterovirus	1-5

Frecuencia aproximada en % según referencia 1

El VRS es un virus que pertenece a la familia paramyxoviridae, junto con otros agentes como el parainfluenza y metapneumovirus, y representa por si solo el agente etiológico más frecuente de bronquiolitis aguda con una frecuencia de hasta un 75-80% (6). La importancia del VRS como agente patogénico ha sido ampliamente demostrada en la literatura. Estudios señalan que corresponde a la principal causa de infección respiratoria grave en lactantes y niños menores, y a la primera causa de hospitalización en Estados Unidos en el primer año de vida (7).

El 99% de la población pediátrica ha sido infectada por VRS a los 2 años. Solo el 40% presenta signos de infección respiratoria baja, y entre 1-3% se hospitaliza. La mortalidad es menor a 1%.

Existe controversia respecto a la importancia de la coinfección viral en niños hospitalizados por bronquiolitis, la que puede variar de un 6 a 30%. Si bien algunos estudios describen mayor severidad en la enfermedad, otros revelan lo contrario, incluso un curso clínico menos grave en aquellos niños en los que más de un virus respiratorio ha sido aislado (8).

FISIOPATOLOGÍA

La bronquiolitis comienza con signos de infección del tracto respiratorio superior, evolucionando posteriormente con la infección del epitelio respiratorio inferior, generando daño ciliar, inflamación e infiltración celular y edema de la submucosa y adventicia. Esto genera obstrucción parcial o total de la vía aérea por tapones mucosos, epitelio necrótico y fibrina, lo que lleva a la formación de atelectasias y alteración de la ventilación – perfusión, derivando finalmente en hipoxemia y polipnea (9).

FACTORES DE RIESGO

Se han descrito múltiples factores de riesgo para desarrollar bronquiolitis aguda, los cuales se clasifican en factores modificables y no modificables (Tabla 2).

Estudios señalan que la severidad de la enfermedad aumenta en recién nacidos prematuros, pacientes menores de 12 semanas de edad, ausencia de lactancia materna, inmunodeficiencia y enfermedad cardiopulmonar de base (10).

Tabla 2. Factores de riesgo para bronquiolitis aguda (6)

NO MODIFICABLES	MODIFICABLES
Edad	Exposición a tabaco
Sexo Masculino	Factores socioeconómicos
Hermanos en edad escolar	Niveles de Vitamina D en estudio
Recién nacido pretérmino	
Enfermedad pulmonar crónica	
Cardiopatía Congénita	
Inmunodeficiencia	

DIAGNÓSTICO

La Academia Americana de Pediatría (AAP) señala que el diagnóstico se basa principalmente en la historia clínica y examen físico, evaluando la presencia de factores de riesgo como prematuridad, inmunodeficiencia y enfermedad cardiopulmonar de base.

Presentación clínica y estudio

El cuadro clínico se inicia con sintomatología respiratoria alta como rinorrea, estornudos, fiebre baja e intolerancia oral, evolucionando a los dos o tres días con signología respiratoria baja como tos, polipnea, retracción costal, sibilancias espiratorias y crépitos bilaterales a la auscultación. Las apneas, especialmente en pacientes prematuros durante los primeros dos meses de vida, podrían ser una manifestación temprana de una bronquiolitis viral (11).

No se recomiendan de rutina los exámenes de laboratorio, ni tampoco la radiografía de tórax. Estudios demuestran que la obtención de esta última se asocia a un mayor uso de antibióticos. Está indicada solo en caso de enfermedad severa, enfermedad de curso inhabitual y presencia de factores de riesgo. Aproximadamente un 25% de los lactantes hospitalizados por bronquiolitis aguda tienen evidencias radiológicas de atelectasias.

TRATAMIENTO

Actualmente no existe un tratamiento curativo de la bronquiolitis ni terapias que acorten el curso o aceleren la resolución de los síntomas de la enfermedad. La AAP a fin de mejorar la estandarización del diagnóstico y tratamiento, el año 2014 publicó guías de práctica clínica basados en el sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) que a continuación se resumen.

En la Tabla 3 se resumen los principales cambios de las guías del año 2014 respecto a las guías del año 2006.

Tabla 3. Principales cambios en las guías de AAP entre el año 2006 y 2014

1.-No se recomienda ensayos con broncodilatadores
2.-No se recomienda medición continua de la saturación de oxígeno
3.-Se discute el uso de cánulas nasales de alto flujo sin recomendación por escasa evidencia
4.-Las nebulizaciones con suero hipertónico no son recomendadas en la sala de emergencia. Recomendación débil en niños hospitalizados
5.-La hidratación podría realizarse por sonda oro o nasogástrica como por vía endovenosa

Adrenalina

La AAP señala que no se debe administrar en niños con bronquiolitis aguda. Hartling et al compararon adrenalina versus placebo como tratamiento de la bronquiolitis, demostrando que a nivel ambulatorio disminuyó la admisión hospitalaria al día uno pero no al día siete, y en pacientes hospitalizados no hubo diferencias en días de estadía, encontrando solo mejoría de puntaje clínico a la 1ª o 2ª horas. Luego compararon adrenalina versus salbutamol, no demostrando diferencias en la admisión hospitalaria al día uno y siete; sin embargo en pacientes hospitalizados disminuyó la estadía hospitalaria y mejoró el puntaje clínico a la 1ª y 2ª horas, con mejoría de la saturación de oxígeno respecto al salbutamol (12).

Broncodilatadores

La guía de la AAP indica que no se debe administrar en niños con bronquiolitis aguda. Gadomski et al analizaron 30 estudios clínicos randomizados, con 1992 lactantes, demostrando que no hubo mejoría en la saturación de oxígeno ni el puntaje clínico, y no disminuyó el rango de admisión hospitalaria ni los días de estadía hospitalaria, por lo tanto no son efectivos en el manejo rutinario de la bronquiolitis aguda (13).

Solución hipertónica al 3%

Las recomendaciones actuales indican que no se debe administrar en niños con bronquiolitis aguda en el servicio de urgencia, sin embargo podría ser útil en pacientes hospitalizados. Zhang analizó 11 estudios randomizados controlados comparando el uso de solución hipertónica al 3% con o sin broncodilatadores versus solución salina 0,9%, en lactantes menores de 24 meses con bronquiolitis leve a moderada, en el ámbito hospitalizado, ambulatorio y en el servicio de urgencia. A nivel ambulatorio y hospitalizado disminuyeron los días de hospitalización y el puntaje clínico los primeros 3 días, no encontrando diferencias en los pacientes del servicio de urgencia (14). Posteriormente, el mismo autor, publica una revisión sistemática con 24 estudios, que incluyeron 3209 pacientes. Los pacientes hospitalizados tratados con suero hipertónico tuvieron menor estadía hospitalaria comparada con placebo, y disminución del puntaje clínico los primeros 3 días post tratamiento. En pacientes ambulatorios reduce el riesgo de hospitalización en un 20%. No se reportaron eventos adversos (15).

Corticoides

La AAP propone que no se debe administrar en niños con bronquiolitis aguda. Fernández analizó 17 estudios randomizados controlados, con 2596 lactantes, comparando eficacia y seguridad de corticoides sistémicos e inhalados vs placebo u otra intervención, encontrando que no disminuye la admisión hospitalaria tanto en el ámbito ambulatorio como hospitalario (16). Blom evaluó mediante 5 estudios randomizados controlados, con 374 pacientes, el efecto de los corticoides inhalados, iniciados en etapa aguda, para prevenir sibilancias posterior a la bronquiolitis, no encontrando diferencias significativas en relación a prevenir sibilancias y readmisión hospitalaria (17).

Antibióticos

Las guías de AAP no recomiendan el uso de antibióticos de rutina, excepto en pacientes con alta sospecha de bacteremia, la cual ocurre en menos de 1% de los pacientes. McCallum evaluó la eficacia de la claritromicina por tres semanas para disminuir los síntomas respiratorios persistentes post bronquiolitis, no encontrando diferencias en la reducción de síntomas o rehospitalizaciones comparada con placebo dentro de 6 meses posteriores (18). Spurling analizó en cinco estudios randomizados controlados la eficacia de ampicilina y macrólidos en reducir el tiempo resolución de síntomas, no encontrando diferencias significativas en ambos tipos de antibióticos (19).

Kinesioterapia respiratoria

No debe ser indicada de rutina en niños con diagnóstico de bronquiolitis. Roque evaluó la eficacia de la kinesioterapia respiratoria en lactantes menores de 24 meses cursando con bronquiolitis aguda. Los resultados fueron negativos para los distintos tipos de terapia kinésica estudiadas. No se encontraron diferencias en relación a parámetros respiratorios, requerimientos de oxígeno y estadía hospitalaria. Además se evidenció efectos adversos como vómitos e inestabilidad respiratoria (20).

Hidratación y aseo nasal

Se debe asegurar una adecuada hidratación. La AAP recomienda la terapia endovenosa cuando existe polipnea mayor de 60 respiraciones por minuto, abundantes secreciones nasales y retracción costal.

Los lavados nasales con suero fisiológico están indicados principalmente antes de la alimentación y procedimientos inhalados.

Oxígeno

No se recomienda utilizar oxígeno suplementario si la saturación es mayor a 90%, ni la saturación continua en pacientes con bronquiolitis aguda.

No existe actualmente consenso en el punto de corte de la saturación, distinguiéndose grupos que recomiendan la normoxemia con saturaciones mayores o iguales a 94% o la hipoxemia permisiva con saturaciones mayores o iguales a 90%. Cunningham et al realizaron un estudio encontrando que el manejo de paciente con bronquiolitis aguda con saturaciones iguales o superiores a 90% es seguro y clínicamente efectivo en comparación con un grupo de pacientes tratados con saturaciones iguales o mayores a 94%; tenían menor necesidad de oxígeno, realimentación y altas a domicilio más rápidas, y con menos readmisiones (21).

Terapia de alto flujo de Oxígeno

Este sistema aporta flujos de hasta 40 l/minuto de oxígeno humidificado y a temperatura entre 33 y 41°C a través de cánulas nasales, proporcionando presión positiva continua a la vía aérea. En general es bien tolerado en niños con insuficiencia respiratoria moderada y representa una alternativa a la ventilación mecánica no invasiva. González evaluó el impacto de esta terapia en 25 lactantes con bronquiolitis VRS, encontrando disminución significativa de la frecuencia cardíaca,

frecuencia respiratoria y mejoría significativa del score clínico (22). Beggs realizó un estudio randomizado controlado con 19 pacientes comparando cánula de alto flujo versus halo, encontró mejores niveles de saturación de oxígeno a las 8 horas (100% versus 96%, $p = 0.04$) y 12 horas (99% versus 96%, $p = 0.04$), pero sin diferencias a las 24 horas. No se observaron efectos adversos (23). Estos ensayos no sugieren una disminución en la necesidad de intubación y ventilación mecánica por lo que no se recomienda.

Surfactante

Jat analizó 3 estudios randomizados controlados, con 79 pacientes con bronquiolitis severa. Al eliminar un estudio por su heterogeneidad se encontró disminución significativa de duración de VM y estadía en UCI (24).

INMUNOPROFILAXIS

Actualmente, el único método de inmunoprofilaxis recomendado es el Palivizumab, un anticuerpo monoclonal IgG humanizado, aprobado en 1998 por la FDA. Está indicado en niños de alto riesgo de enfermedad grave por VRS y se administra en dosis de 15 mg/kg intramuscular, con un máximo de cinco dosis mensuales. Desde la aprobación del uso de Palivizumab y con la aparición de nueva información disponible sobre el beneficio de esta estrategia, se ha evolucionado hacia un uso más restrictivo de inmunoprofilaxis pasiva (25). Incluso, algunos autores han propuesto un esquema abreviado de tratamiento (26).

Las recomendaciones actuales de uso del Palivizumab se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Recomendaciones y consideraciones para uso de palivizumab

Recomendaciones
Prematuros de menos de 29 semanas 0 días, sin enfermedad pulmonar crónica del prematuro, con menos de 12 meses al iniciar la estación de VRS
Lactantes menores de 12 meses con cardiopatía hemodinámicamente significativa o lactantes menores de 24 meses sometidos a trasplante cardiaco durante la estación de VRS
Considerar
Lactantes con enfermedad pulmonar crónica del prematuro menores de 24 semanas que necesiten continuar con tratamiento médico dentro de las seis primeras semanas del inicio de la estación de VRS
Lactantes menores de 12 meses con anomalía de la vía aérea o enfermedades neuromusculares que debiliten la tos
Lactantes menores de 24 meses con inmunodepresión severa durante la estación de VRS

El motamizumab es un anticuerpo monoclonal de segunda generación, con mayor potencia contra el VRS que el palivizumab. En un estudio aleatorizado y controlado en lactantes previamente sanos hospitalizados por bronquiolitis VRS, el uso de motamizumab no logró disminuir la carga viral, la duración de hospitalización, la severidad de la enfermedad ni la aparición de sibilancias en el seguimiento a 12 meses respecto al placebo (27). Un segundo estudio, también aleatorizado y controlado en cerca de 3000 niños, demostró que si bien el motamizumab lograba una reducción significativa en las consultas por infecciones respiratorias por VRS, no se observó una reducción en los episodios de sibilancias al seguimiento de 3 años (28). La producción de este anticuerpo monoclonal ha sido discontinuada.

IMPACTO DE LAS RECOMENDACIONES INTERNACIONALES

A pesar de los estudios y guías clínicas existentes para el manejo de la bronquiolitis aguda en niños, aun no es posible evidenciar un cambio significativo en el manejo de esta patología. Johnson evaluó el impacto de las guías clínicas de la AAP en un servicio de urgencia, concluyendo que la publicación de éstas no está asociada a un cambio en el uso de medicamentos, pero sí a una disminución en el uso de la radiografía de tórax (29).

Recientemente, un estudio multicéntrico reveló que la difusión de las guías de la AAP, a través de seminarios vía web, permitió disminuir de manera significativa el uso de broncodilatadores, esteroides y radiografía de tórax en niños hospitalizados por bronquiolitis. La estadía hospitalaria también se acortó en 5 horas (30).

PROYECCIONES

El VRS es de los pocos virus que causan brotes anuales contra el cual no existen vacunas seguras y efectivas. Cuatro tipos de vacunas están en desarrollo; vacunas vivas atenuadas, vacunas no infectivas (subunidades), vacunas basadas en vectores o en nano partículas. En la década recién pasada se han desarrollado 10 vacunas para prevenir la infección por VRS (31). La vacunación materna aparece como relevante, ya que la infección por VRS es más severa en los primeros 6 meses de vida. De tal modo que si anticuerpos neutralizantes logran un paso a través de la placenta, los niños podrían estar protegidos los primeros meses de vida. Un ensayo de vacuna recombinante de la proteína F del VRS demostró un perfil seguro y adecuada inmunogenicidad en mujeres de edad fértil (32).

La investigación en vacunas, se ha complementado con el desarrollo de agentes antivirales, once de los cuales están siendo investigados en ensayos clínicos. Estos antivirales actúan en 5 de las 11 proteínas encodadas en el genoma del VRS : F (fusión), G (adherencia viral), N, P y L (polimerasa RNA).

Los desafíos pendientes en el desarrollo de nuevas terapias para la bronquiolitis, incluyen lograr un consenso en los desenlaces clínicamente relevantes, la definición de que poblaciones deben tratarse y superar barreras en el acceso a estas nuevas drogas.

VITAMINA D Y BRONQUIOLITIS POR VRS

Estudios genéticos, epidemiológicos y experimentales han permitido establecer nuevos efectos fisiológicos de la vitamina D en el organismo, particularmente, en el sistema inmune. La hidroxilación de la 25 OH D produce 1 25 OH D, el cual estimula la transcripción del péptido antimicrobiano humano catelicidina (hCAP -18). Este péptido se produce en las células epiteliales bronquiales y glóbulos blancos circulantes. Así, por este mecanismo, el déficit de la vitamina D se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias (33). Por otro lado, un polimorfismo genético de los receptores de la Vitamina D (VDR) ha sido asociado a hospitalizaciones por bronquiolitis en la infancia. Un meta análisis de la literatura existente, ha determinado que el polimorfismo Fkol del VDR se presenta con mayor frecuencia en niños con infecciones severas por VRS (34).

Moreno Solís, en un estudio de cohorte en 48 lactantes españoles, describe una alta prevalencia de déficit de Vitamina D (52%) en los pacientes con Bronquiolitis por VRS comparado a un grupo control, que presentó una prevalencia de 26% (35).

Otros autores, han planteado que la suplementación con vitamina D durante el embarazo podría ser útil en prevenir infecciones respiratorias, incluida la bronquiolitis. Belberdos, demostró que neonatos nacidos con niveles bajos de vitamina D medidos en sangre de cordón (< a 20 ng/ml), tenían un riesgo mayor de presentar una infección respiratoria baja por VRS en el primer año de vida comparado a aquellos recién nacidos con valores normales de Vitamina D (36). En la misma dirección, Camargo describió que la ingesta aumentada de vitamina D en el embarazo, podría disminuir el riesgo de sibilancias recurrentes en lactantes (37).

En resumen, los niveles de vitamina D aparecen como un factor de riesgo modificable de la bronquiolitis en niños; la suplementación y restauración rápida de estos niveles, podría transformarse en una herramienta de prevención en el futuro.

CONCLUSIÓN

La bronquiolitis aguda es una patología prevalente en lactantes, siendo el virus respiratorio sincicial la causa más frecuente. Las guías de tratamiento de la bronquiolitis del año 2014 enfatizan una reducción en el uso de exámenes y terapias que no estén basadas en la evidencia. La traducción de estas guías a la práctica clínica diaria es un desafío

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016;374:62-72
2. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatr* 2014;134:e1474-e1502
3. Reynolds EO, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963;63:1205-7
4. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatr Respir Rev* 2015;16:267-75
5. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:700-6.
6. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11:39-45
7. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545-55
8. Martin ET, Kuypers J, Wald A, Englund JA. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012 ;71-7
9. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatr* 2010;125:342-9
10. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev* 2014;35:519-30
11. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatr* 2013 ;132 e1194-201
12. Hartling L, Bialy L, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson D, Plint A et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;6:CD003123
13. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD001266
14. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD006458
15. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatr* 2015;136:687-701
16. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD004878
17. Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen WM, van Woensel JB. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD004881
18. McCallum GB, Morris PS, Chang AB. Antibiotics for persistent cough or wheeze following acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*)2012;(Issue 12)
19. Spurling GKP, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*)2011;(Issue 6)
20. Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2012;2:CD004873
21. Cunningham S, Rodríguez A, Adams T, Boyd KA, Butcher I, Enderby B. Bronchiolitis of Infancy Discharge Study (BIDS) group. Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial. *Lancet* 2015;386:1041-8
 22. González Martínez F, González Sánchez MI, Rodríguez Fernández R. Clinical impact of introducing ventilation with high flow oxygen in the treatment of bronchiolitis in a paediatric ward. *An Pediatr (Barc)* 2013;78:210-5
 23. Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD009609
 24. Jat KR, Chawla D. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD009194
 25. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Update guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatr* 2014;134:e620-e638
 26. Lavoie PM, Solimano A, Taylor R, Kwan E, Claydon J, Turvey SE, Marr N. Outcomes of Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis in Infants Using an Abbreviated Dosing Regimen of Palivizumab. *JAMA Pediatr* 2015 ;28:1-2
 27. Ramilo O, Lagos R, Sáez-Llorens X, Suzich J, Wang CK, Jensen KMM et al. Motavizumab treatment of infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection does not decrease viral load or severity of illness. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 ;33:703-9
 28. O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, Jafri HS, Griffin MP, Bellamy T et al. Efficacy of motavizumab for the prevention of RSV disease in healthy Native American infants: a Phase 3 randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15: 1398-408
 29. Johnson LW, Robles J, Hudgins A, Osburn S, Martin D, Thompson A. Management of bronchiolitis in the emergency department: impact of evidence-based guidelines? *Pediatr* 2013;131 Suppl 1:S103-9
 30. Ralston SL, Garber MD, Rice-Conboy E, Mussman GM, Shadman KA, Walley SC et al. A Multicenter Collaborative to Reduce Unnecessary Care in Inpatient Bronchiolitis. *Pediatr* 2016 ;137 :1-9
 31. Mazur NI, Martínón-Torres F, Baraldi E, Fauroux B, Greenough A, Heikkinen T et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med* 2015; 3:888-900
 32. Glenn GM, Fries LF, Thomas DN, Smith G, Kpamegan E, Lu H et al. A Randomized, Blinded, Controlled, Dose-Ranging Study of a Respiratory Syncytial Virus Recombinant Fusion (F) Nanoparticle Vaccine in Healthy Women of Childbearing Age. *J Infect Dis.* 2016 1;213 :411-22
 33. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis.* 2015; 15:487
 34. McNally JD, Sampson M, Matheson LA, Hutton B, Little J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and severe RSV bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:790-9
 35. Moreno-Solís G, Fernández-Gutiérrez F, Torres-Borrego J, Torcello-Gáspar R, Gómez-Chaparro Moreno JL, Pérez-Navero JL. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels and bronchiolitis severity in Spanish infants. *Eur J Pediatr.* 2015; 174:365-72
 36. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpfen JL, Rovers M, Bont L. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr* 2011 ;127: e1513-20
 37. Camargo Jr CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatr* 2011;127:e180-7