

VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL, AÚN UN MISTERIO

DR. RICARDO PINTO M.
PROF. ASOCIADO DE PEDIATRÍA,
ESPECIALISTA DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.
UNIVERSIDAD DE CHILE Y CLÍNICA LAS CONDES.

RESUMEN

El Virus Respiratorio Sincicial (VRS) es hoy el virus respiratorio que más produce enfermedades respiratorias en niños, el que más origina hospitalizaciones y al que con más frecuencia se le atribuye una relación íntima con el asma. A pesar del mayor conocimiento, los esfuerzos para combatirlo han sido infructuosos. Hasta ahora, sabemos con certeza que cada año viene y al no existir una vacuna efectiva, ni contar con drogas antivirales seguras, sólo nos queda prepararnos para lo peor.

SUMMARY

The Respiratory Syncytial Virus is today the most frequent pathogen that affect the children, and responsible of the majority of the hospitalization during the winter time. Also he has a intimate relationship with wheeze bronchitis and asthma. Instead the great knowledge about him, we do not have an effective treatment against the infectious disease neither how to avoid the episode of wheeze bronchitis or a crisis of asthma. Right now, we know well when he will come and but the only thing than we can do is preparing for the worst.

El virus respiratorio sincicial (VRS) causa todos los años en Chile y en muchas partes del mundo, un brusco ascenso en la morbilidad y hospitalizaciones respiratorias en niños pequeños [3,51,55,56]. Este agente fue descubierto en 1956 por J.A. Morris en Estados Unidos de Norteamérica y reconocido en los setenta en nuestro país. El VRS recientemente se le reconoce como causa de neumonía en ancianos e inmunodeprimidos y fácilmente se confunde con una gripe producida por el virus influenza, ya que presentan similar gravedad y mortalidad [20,48,66,68,70]. También al VRS se le ha relacionado con el asma, ya que el cuadro clínico de la bronquiolitis, principal forma de enfermedad causada por el VRS en los primeros meses de vida, produce en algunos niños bronquitis obstructivas a repetición.

La intención de este artículo es revisar el conocimiento actual sobre el

VRS, mediante un enfoque infeccioso y en el rol que le cabe en el asma bronquial.

MICROBIOLOGÍA

El VRS es un virus ARN con envoltura, miembro de la familia Paramyxoviridae. El genoma del VRS es una hebra de ARN compuesta de 15.000 nucleótidos aproximadamente, que transcriben 11 ARNm y cada uno de estos subgenomas codifican proteínas virales. Tres de estas proteínas de superficie son de transmembrana la G, F y SH. Otra es la M, que es una proteína de matriz no glicosilada y cuatro proteínas asociadas con el ARN genómico que van a formar la nucleocapside viral (N, P, L y M2). Finalmente dos proteínas NS1 y NS2 que son productos virales no estructurales. La proteína F es la encargada de la fusión, ya que la inhibición por anticuerpos monoclonales en cultivo impide la formación de sincicio. La proteína G fue identificada como una proteína de unión o inserción, ya que su inhibición por anticuerpos monoclonales inhibe la absorción de viriones a células. Ambas proteínas F y G inducen una potente producción de anticuerpos neutralizantes, por lo que se espera que de aquí se desarrollen las futuras vacunas. Se describen dos subtipos de similar virulencia, A y B, los que en general se presentan en forma simultánea aunque con un ligero desfase.

EPIDEMIOLOGÍA

El VRS es ubicuo en todo el mundo y se presenta en brotes especialmente en países en los que las estaciones son más marcadas. En Chile, habitualmente se presenta entre los meses de mayo a septiembre, siguiendo el brote anual de influenza [2, 3]. En países meridionales (clima sub tropical), el VRS también es causa de brotes, pero más suaves y lo hace especialmente en los meses lluviosos o más fríos. Afecta a los niños pequeños y se ha observado por medición de títulos de anticuerpos que a los tres años casi el 100% ha sufrido la infección [13]. A pesar de que rara vez causa la muerte en los pacientes infectados, por la masa de enfermos que genera en un corto período de tiempo, ocasiona un profundo impacto económico, que obliga a las autoridades sani-

tarias a implementar costosas campañas, duplicar camas, redistribuir los pacientes, suspender cirugías electivas, reorganizar y contratar más personal. En nuestro país, especialmente en el área metropolitana, por muchos años se asoció el aumento de las enfermedades respiratorias a la contaminación ambiental. Sin embargo, fue necesario un extenso y arduo trabajo realizado en el área norte de Santiago por Avendaño [3], para demostrar que eran las infecciones virales agudas, especialmente el VRS, los reales causantes de la mayor demanda de salud. Aun cuando este virus no presenta cambios antigénicos frecuentes, sus brotes epidémicos ocurren todos los años y tienen al menos dos formas de presentación: una corta y muy violenta, y otra larga y más suave; estas formas permanecen impredecibles.

TRANSMISIÓN

La transmisión del VRS es primariamente por autoinoculación de membranas mucosas del ojo o de la orofaringe tras haber sufrido contacto con secreciones con virus u objetos contaminados. El contacto directo es la causa más frecuente de transmisión, pero grandes gotas de aerosol también son infectantes. El VRS puede sobrevivir varias horas en las manos y superficies sólidas (juguetes por ejemplo de la consulta médica). Por su alta contagiosidad, la medida más trascendente para impedir la diseminación nosocomial, es el lavado de manos y la técnica de aislamiento de contacto (guante, mascarilla y delantal).

INMUNIDAD

Como se sabe, cerca del cien por ciento de los preescolares ya ha sido infectado y muchos de ellos sufren más de una infección antes de entrar al colegio, de lo que se concluye que la infección por VRS induce una inmunidad escasamente protectora [25]. Inicialmente la inmunidad humoral, a través de títulos de anticuerpos específicos, no logra entregar una completa protección en los primeros años de vida. Los anticuerpos transmitidos en la vida uterina (transplacentarios) no protegen al lactante contra la futura infección adquirida, pero aquellos con títulos altos la infección suele ser leve. La infección es seguida de una respuesta sérica y de mucosa, primero a través de IgM, luego IgA e IgG. Entre los cinco y 15 primeros días, es posible encontrar títulos adecuados de IgM, siendo su incremento más rápido en niños mayores y persistiendo por lo menos tres meses. Anticuerpos IgG específicos anti VRS pueden detectarse en muchos pacientes, los que se elevan a un máximo alrededor de 30 días post infección. La respuesta vía IgG va aumentando con la edad del niño, y lo hace principalmente por las subclases IgG1 e IgG3 contra las proteínas F y G. Un año después de la primo-infección, los títulos de IgG tienden a una disminución significativa, los que vuelven a elevarse en una segunda infección. La respuesta vía IgA sérica se manifiesta bastante después de la elevación de las IgM e IgG, y también como IgA libre en secreciones nasofaríngeas. La respuesta de IgA en dichas secreciones también va aumentando con la edad, especialmente en los mayores de seis meses. También se ha observado la producción de IgE anti VRS libres y asociadas a células, durante la infección aguda. La producción de anticuerpos se dirige

principalmente a las proteínas estructurales, siendo la F de reacción cruzada en infecciones por VRS grupo A o B, mientras que los anti G son específicas. La infección por VRS induce una respuesta específica celular, que lleva a una transformación linfocítica, al desarrollo de linfocitos T citotóxicos y de una interacción citotóxica con anticuerpos específicos. Como la inmunidad al VRS toma años en ser protectora, y debido a que la infección es particularmente grave en los menores de seis meses, en los sesentas se utilizó una vacuna a virus atenuado por formalina en madres en el tercer trimestre. Lamentablemente en esta primera experiencia a pesar de que los hijos tenían títulos altos de anticuerpos, cuando se enfermaron, lo hicieron con cuadros mucho más graves e incluso mortales que los controles. Se espera que, a pesar de esta experiencia, en un futuro cercano se disponga de una vacuna efectiva y segura.

El VRS también puede infectar y enfermar personas ancianas, los que a pesar de tener anticuerpos circulantes, se enferman, especialmente si los títulos son bajos [20].

En otra línea de estudio, la respuesta inmune inducida por la infección por VRS se le ha pretendido infructuosamente ligar al desarrollo del asma, ya que, por inducir broncoconstricción, algunos autores erróneamente en el pasado plantearon que la primo infección por VRS o bronquiolititis, era un primer episodio de asma, y por ende debía ser tratado como tal. La evidencia recogida a lo largo del seguimiento de varias cohortes, demostró que este pensamiento era completamente erróneo [59]. Hoy día sólo se acepta que probablemente niños asmáticos o que van a ser asmáticos, se obstruyen como expresión de gatillo, más que de causalidad.

PATOGENIA

El período de incubación del VRS se estima en cinco días; después de replicarse en la nasofaringe, se dirige hacia los pulmones a través del epitelio respiratorio. El mecanismo por el cual el virus se disemina desde la vía aérea alta a la baja no se conoce exactamente. Se presume por diseminación directa por las células del epitelio que van infectándose por vecindad, y a través de la aspiración de secreciones [40]. Otro posible mecanismo involucrado es a través de macrófagos, los que al infectarse se dirigen hacia la vía aérea distal. VRS se une por los glicoaminoglicanos, y proteínas F a los Toll like receptor- 4 (TLR-4), mientras que las glicoproteínas G (secretadas o asociadas a virus) se unen a los receptores fractalkine CX3CR [28]. La interacción con los TLR4 lleva a una regulación positiva de FN-B vía MyD88. El VRS regula positivamente FN-B vía IB y STAT1 y STAT3, vía radicales del oxígeno libre (ROS) y el ARN viral activa la protein kinasa. Las proteínas NS virales inhiben la respuesta de la (IRF3) del interferón [11].

Una vez infectada la célula, se gatilla una precoz liberación de mediadores, peq. FNT e INF. Células NK y polimorfonucleares, que son reclutados sólo al tercer día de infección, en ese momento las células dendríticas migran llevan a los nódulos linfáticos donde presentan los

Ags virales a la cel T CD4 [41]. Activados los linfocitos migran al epitelio infectado, donde liberan mediadores y reclutan aún más células inflamatorias (CTCD+8, CTB, pmn y eosinófilos) [10]. Una infección normal o asintomática es manejada con una respuesta típicamente Th1, es decir con IFN que se sintetiza desde células T NK, C4 y CD8 [14]. Esta respuesta es inhibitoria de la tipo Th2 (alérgica). Cuando la infección ocurre en sujetos predispuestos (genéticamente) la respuesta es de tipo Th2 [29]. Esta respuesta podría ser atribuida a un nivel bajo de IL-12, o a una vacuna previa. En este caso se sintetizan preferentemente IL-5 e IL-13, los que favorecen la eosinofilia y la broncoconstricción, situación que evaluada es diferente a la infección por adenovirus [9]. En otras ocasiones una muy violenta respuesta puede asociarse a un elevada eosinofilia y a una gran llegada de polimorfonuclear y de IgE [57].

El VRS se disemina célula a célula sin que sea necesario su emergencia al ambiente periepitelial, ya que induce la formación de sincicios o fusión de una célula a otra. En lactantes los signos de infección respiratoria baja, como taquipnea, sibilancias y crepitaciones usualmente aparecen entre el primer a tercer días después del inicio de la rinorrea. En autopsia de niños fallecidos por bronquiolitis y por neumonías, la carga viral usualmente es mayor en los primeros sugiriendo que la multiplicación viral continúa al profundizarse la infección; otro hecho observado es que la cantidad de antígenos virales es alta en la superficie y baja en las profundidades del epitelio bronquial. Es un virus que rara vez produce viremia por lo tanto lo que influye en la tardía respuesta inmunológica, como así mismo en la mala inmunidad que deja en las primeras infecciones. La diseminación viral continúa activamente hasta que se observan niveles altos de IgA secretora, período que coincide con la mejoría de los síntomas. Los hallazgos patológicos de la infecciones graves por VRS son similares a las encontradas por otros virus tales como influenza, parainfluenza-3 o adenovirus [21,68].

El virus, al comenzar a replicarse en las células del epitelio respiratorio ciliado, estimulan su replicación para luego, probablemente por un mecanismo apoptótico, llevarlas a la muerte celular y finalmente se descaman al lumen. En los caso más graves, este proceso se acompaña de un infiltrado peribronquial de células mononucleares, con edema submucoso y broncorrea. Estos eventos llevan a la obstrucción bronquiolar, al desarrollo de microatelectasias y de áreas de enfisema compensatorio. La neumonía ocurrirá además con una ocupación del espacio alveolar por líquido. En los casos más leves de bronquiolitis, la infección compromete principalmente las vías aéreas más medianas, con un grado menor de infiltrado perobronquiolar y de inflamación intersticial. Aunque la infección por VRS se considera una infección sólo del epitelio bronquial, algunos antígenos del VRS han sido identificados en células mononucleares circulantes. A pesar de estos hallazgos nunca se ha podido demostrar una viremia, en pacientes inmunocompetentes. Este es el mecanismo fisiopatológico por el cual se produce la bronco-obstrucción, atrapamiento aéreo y el aumento de la resistencia de la vía aérea. Es evidente, que un relajante muscular no va a tener ningún efecto en contrarrestar la patogenia de la infección por VRS.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La mayoría de los niños que se infectan hacen una enfermedad clínica, cuya principal sintomatología es de síntomas respiratorios altos: tos, coriza, rinorrea y conjuntivitis. En lactantes pequeños, el VRS puede producir apneas, sin embargo su exacto mecanismo aún se desconoce [32]. Una de las hipótesis, postula que el VRS alteraría quimiorreceptores laríngeos y sobre estimularía la respuesta del reflejo de apnea. En los lactantes menores de tres meses, la apnea puede llegar a ser la causa de hospitalización en el 25% de los lactantes y se cree que tendría un importante rol en aquellos niños fallecidos por muerte súbita [64]. Los menos presentan una infección respiratoria baja (IRAB). En los niños en que se produce una enfermedad grave, el cuadro más frecuente es la bronquiolitis, luego la neumonía e insuficiencia respiratoria aguda. En aquellos niños que harán una infección más grave, se han identificado algunos factores de riesgo: lactantes menores de seis meses, niños portadores de enfermedades respiratorias crónicas como, fibrosis quística, displasia broncopulmonar, portadores de cardiopatías congénitas, niños asmáticos de cualquier edad, inmunodeprimidos y ancianos institucionalizados o que posean EPOC [66].

A pesar de que la bronquiolitis es un término anatomopatológico, su uso en clínica está universalmente aceptado, y se define como la primera bronquitis obstructiva que ocurre principalmente en menores de un año, que presentan un cuadro caracterizado por tos, fiebre, taquipnea, dificultad respiratoria, signos de hiperinsuflación torácica y crepitaciones. En el examen físico destaca el síndrome bronquial obstructivo: tórax con sus diámetros antero-posteriores aumentados, retracción de partes blandas (supra esternal, subcostal e intercostal). En al auscultación la presencia de sibilancias le da el sello, pero puede no escucharse si el niño está tranquilo o muy obstruido. Si se observa cianosis la enfermedad es grave. Para diferenciarlo de una bronquitis obstructiva aguda, se deben considerar la edad y la frecuencia de ocurrencia. La bronquitis obstructiva aguda es una enfermedad que se presenta en niños lactantes mayores y preescolares, y habitualmente fuera de la estación del VRS; así mismo se puede repetir y constituir el síndrome bronquial obstructivo recidivante (SBOR). Otra situación conflictiva es la definición radiológica que habitualmente se plantea entre bronquiolitis y neumonía. En general se asume que en la bronquiolitis, por su compromiso bronquiolar, la radiografía de tórax debería tener signos de hiperinsuflación y compromiso intersticial leve. Mientras que en caso de una neumonía, la ocupación alveolar y su traducción, la consolidación, la definirían en términos radiológicos. Su rol no es diagnóstico, pero a tomar en cuenta, cuando la evolución se ve desfavorable. La duración del cuadro clínico oscila entre cinco a ocho días. Su inicio es como cualquier virosis respiratoria alta y en el transcurso de los tres primeros días, se definirá el curso benigno o grave de la enfermedad. Durante los primeros días de la evolución de la bronquiolitis, el médico tratante debe mantener la calma y evitar adelantarse en las medidas terapéuticas, ya que puede precipitar una hospitalización o el uso excesivo de medicamentos.

Por ejemplo, está el uso de antibióticos en niños que tienen más de

tres días de fiebre, sabiendo que la evolución natural puede durar este tiempo. También se sabe que el VRS puede producir una neumonía grave, clínica y radiológica, lo que tampoco es sinónimo de sobre infección bacteriana.

En general la probabilidad de que simultáneamente ocurra una coinfección es baja, no así cuando el cuadro febril tiende a prolongarse. Varios estudios han demostrado la presencia de bacteremias o de infecciones bacterianas en niños febriles previamente sanos, que cursan con una bronquiolitis o neumonía por VRS, situación que es más frecuente en los países en desarrollo. A esto se suma la publicación de Nature Med [32], en la que se relaciona una menor tasa de hospitalización por neumonía probablemente viral, en lactantes de Soweto, previamente vacunados con vacuna anti *streptococcus pneumoniae*.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio del VRS se hace a través del análisis de las secreciones respiratorias. El aspirado nasofaríngeo y el lavado nasal generalmente producen una buena muestra, como así mismo se puede tomar una muestra en pacientes intubados o en aquellos en los que se les está realizando una broncoscopia. Como en casi todos los virus, el estándar de oro es el cultivo celular (en células HEp-2), pero por lo lento, entre cuatro días a dos semanas, su uso está restringido a la investigación. La tinción con técnica inmunofluorescencia por su rapidez, buena especificidad y sensibilidad, hoy día es la técnica más usada en la confirmación diagnóstica. El diagnóstico serológico no es de utilidad en los lactantes por la transferencia transplacentaria de anticuerpos y en adultos tampoco es garantía por la alta frecuencia de infecciones a lo largo de la vida. Como la infección por VRS no produce un cuadro clínico patognomónico, se puede confundir casi con cualquier virus respiratorio, no solo en niños sino también en ancianos. Entre ellos están: el virus influenza, parainfluenza y adenovirus [65]. Recientemente se añaden a esta lista, los coronavirus y el metapneumovirus.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección por VRS, lo enfocará principalmente al fenómeno infeccioso. Como se ha descrito la infección puede ocasionar una amplia gama de cuadros respiratorios, sin embargo independiente de la gravedad de la enfermedad, el tratamiento, hoy día, es sintomático. En forma general, lo más recomendables es el aseo nasal, una posición semi-sentada, la alimentación fraccionada y, si la infección compromete las vías aéreas bajas, se recomienda el oxígeno y probar con un broncodilatador adrenérgico [43]. Recientemente, la Academia Americana de Pediatría revisó el tema en forma sistemática y enumeró una serie de recomendaciones enfocadas a la bronquiolitis la que se anexaran al final del capítulo [60].

Por la alta frecuencia del uso de medicamentos en la bronquiolitis, revisaremos cada uno de ellos, para demostrar la escasa evidencia que

soporta su uso, y convencernos que gran parte de las decisiones se basan más en angustia que en un criterio clínico informado.

OXIGENOTERAPIA

Lactantes con una bronquiolitis por VRS o una neumonía, frecuentemente presentarán hipoxemia y riesgo de una insuficiencia respiratoria (PaO_2 inferior a 60 mm. Hg.), por lo que en los casos de mayor trastorno V/Q se hace necesario la indicación de oxígeno suplementario. La hipoxemia, clínicamente es difícil de sospechar especialmente en niños con enfermedades crónicas y en los que se la bronquiolitis es especialmente grave. En general se acepta que la cianosis de labios y mucosas, se presenta cuando la saturación de la hemoglobina cae por debajo de 5 gramos/dl. Este valor es muy tardío y esperar a observarlo, es riesgoso. Tampoco es un buen signo la cianosis periférica, pues refleja más un trastorno circulatorio que una hipoxemia [1]. Es evidente, que la saturometría se ha masificado al punto de que algunos clínicos le otorgan un valor semiológico fundamental. La verdad es que es útil, pero hay tomar en cuenta para una válida interpretación: el color de la piel (morenos es más difícil su interpretación), la posibilidad de que el niño esté con metahemoglobinemia, o que el niño tenga asociados trastornos circulatorios periféricos o esté cursando un shock. El niño hipoxémico clínicamente estará decaído, somnoliento, inapetente, irritable y en el examen físico estará taquipneico, taquicárdico, con aleteo nasal, habitualmente usando su musculatura accesoria, con retracción de partes blandas y aspecto de sed de aire.

Un hecho notable del tratamiento de la hipoxemia, es que tan sólo con la administración de oxígeno y elevar la pO_2 arterial, los síntomas y signos disminuirán, y el niño clínicamente se observará mejor. Paradójicamente, a pesar del extenso uso de la saturometría y del oxígeno suplementario, esta práctica no ha modificado el curso de la enfermedad, quizás sólo la ha encarecido. Recientemente la Academia Americana de Pediatría, revisó el tema y recomienda la administración de oxígeno sólo si el niño tiene una saturación arterial $\text{Tc} \leq 90\%$. Con estas nuevas cifras, sería esperable una menor cantidad de niños hospitalizados, ya que la gran demanda de camas o la prolongación de la hospitalización, es en una gran mayoría de las veces, por la necesidad de oxígeno. La indicación de oxígeno sería menos restrictiva en los siguientes grupos: menores de tres meses con tendencia a las apneas y en aquellos pacientes que presenten una cardiopatía congénita, una displasia broncopulmonar o niños inmunosuprimidos (20% de los que se hospitalizan aproximadamente). A pesar de todos los esfuerzos, aproximadamente un 3% de los pacientes que ingresaran a un hospital, ingresarán a una UCI ya que presentarán una insuficiencia respiratoria y requerirán ventilación mecánica.

BRONCODILADORES

Muchos pacientes durante una infección por VRS, con o sin antecedentes de hiperreactividad bronquial, evolucionarán con broncoespasmo. Por ejemplo, aproximadamente un tercio de los niños con primo

infección por VRS presentarán una bronquitis obstructiva, cuadro que de adquirir cierta gravedad, se le denomina bronquiolitis. Una proporción baja de los lactantes con broncoconstricción inducida por VRS, responderán a un β -adrenérgico, en Chile, el salbutamol [23]. Como no existe un método clínico ni de laboratorio confiable que permita predecir qué niño responderá, se acepta una corta prueba terapéutica. Es necesario recordar que la vía aérea en los primeros meses de vida es muy blanda, debido principalmente al escaso desarrollo de la musculatura bronquial. Dichos músculos son de distribución circular o espiralada y constituyen por su tono, el único mecanismo de sostén para mantener la vía aérea abierta, especialmente la más periférica (bronquiolos). Cuando se insiste en la indicación de un broncodilatador, que debería ser llamado un relajante de músculo bronquial, el tono tenderá a desaparecer y la vía aérea podría hacerse aun más inestable y colapsable. Este hecho debe tomarse en cuenta en aquellos niños hipotónicos, como los portadores de un síndrome de Down. Algunos trabajos sugieren que algunos niños responderían a la epinefrina nebulizada por un efecto mixto alfa y beta adrenérgico [4], sin embargo el efecto observado, sería principalmente por una disminución de la resistencia de la vía aérea alta (nariz), debido a una disminución de la altura de mucosa nasal por la vasoconstricción [71]. Actualmente se recomienda realizar una corta prueba terapéutica con salbutamol inhalado y suspender la indicación, si a las 6 a 12 horas no existe una clara respuesta clínica. Obviamente sin olvidar que el principal tratamiento es el alivio de la hipoxemia con oxígeno suplementario y que podemos estar atribuyendo falsamente este efecto al beta adrenérgico utilizado.

CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides no han demostrado ningún beneficio en el tratamiento de la bronquiolitis. Varios estudios randomizado/placebo con bronquiolitis por VRS no demuestran diferencias significativas en la duración de síntomas, reingreso u otros parámetros medidos [7]. Lo que ha sido confirmado por una revisión sistemática publicada por Cochrane 2004 [44], la que concluye que la evidencia no recomienda el uso de corticoides en ninguna de sus presentaciones. Merece una especial consideración la editorial de Boner [6], en referencia a la cohorte de 1958, en la que se advierte del peligro del uso de corticoides prenatales y luego en la etapa de lactante. Se observó en este grupo de pacientes, una menor función pulmonar en la edad adulta. El autor cree que este menor tamaño pulmonar en los casos particulares se debería a que en este grupo se usó corticoides. El efecto deletéreo de los corticoides, se debería a que inhiben la septación de los alvéolos en la última etapa del desarrollo pulmonar, proceso que finaliza alrededor de los dos años de vida. Nuestro grupo publicó recientemente, que en niños hospitalizados por una bronquiolitis presentaban niveles de cortisol y una disminución de la expresión de linfoquinas del tipo Th1 (antiviral), es decir con una respuesta orientada a la Th2 (alérgica) [46]. Entonces, sumado al hecho de que los corticoides no tienen efecto en la infección por VRS, su uso disminuye la inmunidad antiviral y en el futuro ese niño podrá tener menos alvéolos para respirar, no deberían indicarse bajo ninguna circunstancia.

TERAPIA ANTIVIRAL

A pesar de que la ribavirina es un análogo de nucleósido con una buena actividad in vitro contra el VRS, los resultados de su uso en niños han sido desde su introducción controversiales, por lo que su indicación en pediatría no está aceptada en forma universal. La ribavirina en una serie de estudios, disminuye la fiebre y mejora la saturación en niños con bronquiolitis por VRS [21]. En niños con insuficiencia respiratoria que están en ventilación mecánica, la ribavirina disminuye los días de ventilación y su estadía en la UTI [19,36]. La crítica es que en la mayoría de los casos, no hubo grupo control, se usó agua como placebo y la muestra estudiada muy pequeña. En otros estudios de cohorte/randomizado, la nebulización de ribavirina en pacientes en ventilación mecánica no fue beneficiosa, e incluso evolucionaron peor que los niños que no la recibieron [58]. La recomendación del año pasado de la American Academy of Pediatrics [60], sólo recomienda la ribavirina en niños con patología asociada grave como, cardiopatías congénitas, inmunosupresión, daño pulmonar crónico, y aquellos que estén en ventilación mecánica.

El uso restringido y controversial de ribavirina en pediatría, sin embargo se basa principalmente en su efecto teratogénico observado en roedores. Aunque no se ha observado estos efectos en simios ni en humanos, la ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas y su uso en mujeres en edad fértil debe ser con un test de embarazo negativo. Esta misma recomendación cabe en todo el personal femenino expuesto en los hospitales a respirar aire con ribavirina.

BLOQUEADORES DE LEUCOTRIENOS

Aun cuando la infección por VRS produce en el pulmón una liberación de leucotrienos, a la fecha no existen trabajos que hayan usado bloqueadores de leucotrienos en pacientes con una bronquiolitis en la fase aguda. Como sabemos, los virus son importantes gatillos de una crisis de broncoconstricción, especialmente en niños. En una reciente publicación, se evaluó el efecto protector frente a una crisis de asma en niños de los glucocorticoides en comparación con montelukast. Los resultados mostraron que a pesar de que los corticoides eran mejores protectores, el montelukast tenía mejores resultados en los niños más pequeños, grupo en los que se sabe que las crisis las desencadenan más fácilmente las infecciones virales. En un estudio piloto, Bisgaard publicó que el uso de montelukast en niños después de haber sufrido una bronquiolitis [5], mientras tomaban el medicamento tenían una disminución de los síntomas respiratorios estadísticamente significativa. Se esperan más estudios para recomendar su uso en forma aguda, específicamente en la bronquiolitis.

INMUNOTERAPIA PASIVA:

El uso terapéutico de una Inmunoglobulina endovenosa con títulos altos de anticuerpos neutralizantes contra el VRS (RSVIG), en una infección activa por VRS, esta aun restringida por la falta de evidencia. Un estudio en 35 lactantes hospitalizados sólo mostró una reducción

significativa en la eliminación viral y en la necesidad de oxigenoterapia, pero no en el largo de la hospitalización.

Otro estudio, en 107 lactantes randomizados, portadores de displasia broncopulmonar, daño pulmonar crónico, cardiopatías congénitas o prematuridad (<32 semanas) con una infección aguda baja por VRS, se evaluó el RSVIG contra placebo, además de las medidas convencionales. En este estudio no se evidencio ninguna diferencia entre los grupos en lo referente a duración de la hospitalización, días de UTI, ventilación mecánica o de requerimientos de oxígeno. Finalmente, en un tercer estudio con RSVIG en forma randomizada, en 101 lactantes previamente sanos, con una IRAB por VRS, no se observó ninguna diferencia en el largo de hospitalización o en los días UTI [15,16,17,24,37,38,52,53].

En otros estudios, usado en forma asociada a palivizumab como terapia aguda, tampoco ha mostrado beneficio terapéutico. En forma experimental, la administración combinada, de inmunoterapia RSVIG y riviabirina [18], resultó en un mejor beneficio terapéutico, que cuando las drogas se administraron en forma individual. Estos resultados, han sido la base de la indicación de la terapia combinada en pacientes adultos con trasplante de médula ósea, que estén cursando con una neumonía por VRS, ya que esta infección tiene una mortalidad superior al 70% [26,35,70].

En un estudio no randomizado, la mortalidad observada cuando se usó la terapia combinada en forma precoz, disminuyó la mortalidad a un 22% [62,69]. Actualmente se desarrollan estudios randomizados para confirmar este hallazgo.

Respecto a la inmunoprofilaxis, su recomendación se basa en el hecho de que medidos los títulos de anticuerpos neutralizante en cordón, aquellos niños que posean títulos elevados, tendrían un menor riesgo de hacer una infección grave por VRS en el futuro cercano, pero es claro que no evita la enfermedad. En un estudio ciego, placebo/controlado, de 249 niños prematuros portadores de cardiopatías congénitas, o displasia broncopulmonar, la administración de altas dosis (750 mg/kg) tuvieron significativamente menos infecciones del tracto respiratorio, hospitalizaciones, días UTI, y necesidad de riviabirina [39]. Llamó la atención que los niños con cardiopatías congénitas, sin una explicación aparente tuvieron una ligera mayor mortalidad. De este trabajo nació la recomendación de prohibir su uso en niños con cardiopatías congénitas [50].

PALIVIZUMAB

Synagis® su nombre comercial, es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la glicoproteína F del VRS (altamente conservada) [61]. Su administración principalmente disminuye el riesgo de hospitalización en niños con enfermedades crónicas pulmonares o prematuros [63]. El estudio más conocido que le abrió las puertas a su indicación, fue multicéntrico, doble ciego, placebo/controlado en 1502 pacientes con displasia broncopulmonar, prematuridad de <35 semanas de gesta-

ción. En este trabajo con una dosis de 15 mg/kg/im mensual, se obtuvo una disminución de la frecuencia de hospitalización a la mitad.

Hoy día la Academia Americana de Pediatría (AAP) [60], recomienda como profilaxis la RSVIG o el palivizumab en lactantes menores de dos años con enfermedades crónicas pulmonares que requieren tratamiento médico por su enfermedad pulmonar, tratamiento que debe iniciarse previo a la temporada [47,48,49]. En el caso de la infusión IV mensual de gammaglobulina hiperinmune la dosis es de 750 mg/kg y se decide por la inyección intramuscular de palivizumab, 15 mg/kg. Pueden considerarse en niños menores de un año con antecedente de haber nacido con menos de 28 semanas, en menores de seis meses nacidos entre la semanas 29 a 32 y en lactantes menores de seis meses con el antecedente de una edad de gestación entre los 32 a 35 semanas pero que tengan más hermanos o tengan que asistir a sala cuna.

VACUNAS

Los esfuerzos por desarrollar una vacuna para el VRS no han tenido éxito a la fecha. En los años 60 se utilizó una vacuna inactivada por formalina la que fue evaluada en el estado de Washington, Colorado y California. A pesar de una buena respuesta medida por títulos de anticuerpos, la vacuna no fue protectora e incluso algunos niños tuvieron infecciones por VRS de mayor gravedad que los niños no vacunados [8,12,27,28]. A la fecha se han planteado dos hipótesis. La primera, la vacuna habría inducido una respuesta fundamentalmente mediada por Cel T tipo Th2 y la segunda sería por la formación de complejos inmunes, ambos mecanismos montarían una poderosa respuesta que afectaría más al huésped que al virus. Actualmente se trabaja en el desarrollo de vacunas a virus vivos atenuados o de subunidades. Un ejemplo, es un estudio piloto placebo/controlado, en el que la vacuna contendría ciertas proteínas de fusión purificadas del Vrooster S.

HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

Desde que se descubrió este virus, y tras haberse identificado en lactantes con bronquiolitis y luego en niños mayores que presentaban bronquitis obstructivas, se pensó que tenía un rol principal en el desarrollo del asma. Se sumaron trabajos, en los que se demostraba mecanismos inmunopatológicos similares, y no fue hasta la publicación del seguimiento a 13 años de la cohorte de Tucson [34], en la que el riesgo de sufrir broncoespasmo, se igualó entre la población que había sufrido una bronquiolitis por VRS y la que no lo tenía como factor de riesgo. Hoy se acepta, que el VRS sólo es un gatillo de una broncoconstricción, ya sea en un paciente susceptible (probablemente asmático) o en un lactante que cursa con una hiperreactividad bronquial transitoria [59]. Hoy sabemos, que es el agente infeccioso que más induce una broncoconstricción durante los primeros años de vida, lugar que ocupa el rinovirus en los pacientes mayores.

La infección por VRS es autolimitada y no produciría secuelas en el largo plazo. Sin embargo, no deja de llamar la atención la íntima rela-

ción con el asma, ya que muchos de los lactantes que han sufrido una bronquiolitis, tienen un mayor riesgo de continuar presentado bronquitis obstructivas en la infancia. Este fenómeno, la hiperreactividad bronquial, se puede llegar observar con una frecuencia de hasta un 25% en el futuro. Algunos autores como Lemanske postulan que la infección por VRS u otros virus respiratorios, podrían inducir un desbalance en la respuesta inmune si la infección ocurre tempranamente en la vida [9]. De este desbalance se desencadenaría al asma y de ahí la importancia de la bronquiolitis [31]. Otros investigadores plantean que la bronquiolitis podría producir una alteración a nivel del control neurovegetativo, ya que el control del tono muscular y por ende del calibre de la vía aérea, depende de la liberación de neurotransmisores.

Piedimonte ha propuesto que la interacción neuroendocrina activada por la infección del VRS [45], estimula, propaga y reverbera el ciclo de inflamación y obstrucción de la vía aérea. Plantea que estos cambios son mediados por un receptor de alta afinidad para la substancia P (rNK1), el que se regularía positivamente durante la infección por VRS. A lo que se suma, que en LBA de pacientes infectados se han aislado CD4+ que presentan una mayor expresión de rNK1. Si dichos pacientes infectados recientemente por un VRS presentan este escenario, no sería raro suponer que frente a gatillos inespecíficos podrían desencadenar una respuesta que los lleve a tener una contracción del músculo liso bronquial y a la inflamación del epitelio (definición de hiperreactividad).

Ver recuadro

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE LA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRÍA (AAP) PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VRS [60]

1a. Los clínicos deben diagnosticar la bronquiolitis y evaluar la severidad de la enfermedad en base a la historia y examen físico. No se recomienda en forma rutinaria solicitar exámenes de laboratorio y radiografías para realizar el diagnóstico (recomendable).

1b. Deben evaluar los factores de riesgo para catalogar la severidad de la enfermedad, tomando en cuenta por ejemplo: edad menor de 12 semanas, historia de prematuridad, portador de una enfermedad cardiopulmonar o una inmunodeficiencia, que le permitirán un mejor manejo del niño con bronquiolitis (recomendable).

2a. Los broncodilatadores no deben ser usados rutinariamente (recomendable)

2b. Debe realizarse una cuidadosa observación si uno opta por una prueba terapéutica con el uso de broncodilatadores adrenérgicos. La continuidad del uso de broncodilatadores sólo debe continuar, si existe una evaluación terapéutica positiva documentada (opcional).

3. Los corticoides no deben ser usados en forma rutinaria en el manejo de la bronquiolitis (recomendable).

4. La Ribavirina no debe ser usada en forma rutinaria en el manejo de la bronquiolitis (recomendable).

5. La terapia antimicrobiana sólo debe ser usada en niños con Bronquiolitis, que tengan una indicación específica de una infección bacteriana coexistente. Cuando la infección bacteriana esté presente, esta debe ser tratada de la misma manera como si no tuviera una bronquiolitis (recomendable).

6a. Los pediatras deben asegurarse de una buena hidratación y de la capacidad de recibir fluidos vía oral (muy recomendable).

6b. La kinesioterapia de tórax no debe indicarse rutinariamente en el manejo de bronquiolitis (recomendable).

7a. La oxigenoterapia está indicada si la saturación cae persistentemente está bajo los 90% en niños previamente sanos. Si la saturación

persistentemente cae bajo los 90%, se debe administrar oxígeno hasta o más de 90%. El oxígeno puede suspenderse si la saturación es igual o mayor de 90% y el niño está comiendo y tiene un mínimo de dificultad para respirar (opcional).

7b. En la medida que el niño esté mejorando, la medición de SpO2 no se recomienda en forma rutinaria (opcional).

7c. Lactantes con historia conocida de un compromiso significativo hemodinámico cardiopulmonar y en prematuros el retiro del oxígeno debe ser cuidadosamente monitorizado (muy recomendado).

8a. Los pediatras deben administrar en forma profiláctica palivizumab sólo en niños cuidadosamente seleccionados: compromiso pulmonar crónico del prematuro, o prematuridad inferior a 35 semanas de gestación o cardiopatías congénitas (recomendable).

8b. Cuando se indica palivizumab, este se debe administrar en cinco dosis mensuales, (15 mg/kg/dosis im) usualmente iniciando la administración en mayo (recomendable).

9a. La descontaminación de las manos es la herramienta más efectiva en la prevención de infecciones nosocomiales. La descontaminación debe realizarse antes y después de contacto directo con los pacientes, después de contacto directo con objetos inanimados vecinos al niño y después de sacarse los guantes (extrema recomendación).

9b. Los lavados con soluciones con alcohol son preferidas a la descontaminación. Una alternativa es el lavado de manos con jabón (recomendación).

9c. Los pediatras deben educar al personal y a la familia respecto del aseo de las manos (recomendación).

10a. Los lactantes no deben ser expuestos al humo de cigarrillo (extrema recomendación).

10b. La lactancia materna es recomendada pues disminuye el riesgo de adquirir IRAB (recomendación).

11. Los pediatras deben motivarse en el uso de medicina alternativa (opcional).

Como se expuso previamente el VRS induce la liberación de una serie de células, entre ellas los mastocitos de la vía aérea, las que pueden aumentar hasta siete veces en el pulmón. Los mastocitos se distribuyen en el intersticio, donde pueden interactuar con terminaciones nerviosas de manera similar como lo hacen en otros órganos, como piel, SNC y tracto digestivo. Uno de los mediadores más importantes que liberan los mastocitos, son los cysteinyl leucotrienos (cysLTS), moléculas capaces de producir una potente broncoconstricción e inflamación, cuya expresión es el broncoespasmo. Trabajos iniciales muestran una liberación de cysLTS proporcional a la severidad de la enfermedad. Como también se ha observado liberación de cysLTS en el asma, se cree que el desbalance neuro-inmunológico podría explicar en parte el desarrollo de la hiperreactividad, pilar fundamental en el diagnóstico del asma.

Como ya sabemos la fisiopatología inmunológica del asma está lejos de ser explicada por un sólo mecanismo, y es así que también se ha postulado que la hiperreactividad observada, podría ser explicada por una elevada producción de IgE durante y después de la infección por el VRS, fenómeno observado pero que aun se desconocen sus mecanismos. En un estudio en que se midió la producción de IgE en relación a la infección, entre los que tenían cifras bajas de IgE menos de un 20% de los niños presentaba hiperreactividad bronquial, mientras que los que tenían cifras altas más del 70% tenían sibilancias recurrentes. Medida la IgE en niños hospitalizados, se observó que era un potente predictor de sibilancias futuras el haber tenido cifras elevadas de IgE durante la hospitalización [67]. Hoy día se trabaja en la identificación de genes que puedan explicar este fenómeno.

La infección en niños mayores y adultos también ocurre pero de forma mucho más leve, y también puede alterar la reactividad de la vía aérea, pero de mucho menor magnitud, ya que el efecto se puede observar hasta ocho semanas después de la infección, y cuando se mide la resistencia de la vía aérea esta puede estar aumentada no más cuatro meses de sufrida la infección.

BIBLIOGRAFÍA

- 1/ Ali J, Summer W and Levitzky M. Pulmonary pathophysiology, Lange series, 2nd Edition, 2005.
- 2/ Avendaño LF, Parra J, Padilla C y Palomino MA. Impacto en salud infantil del invierno 2002: disociación entre factores ambientales y virus respiratorio sincial, en Santiago. Rev Méd Chile 2003; 131: 902-8.
- 3/ Avendaño LF, Palomino MA, Larrañaga C. Surveillance for respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory infection in Chile (1989 to 2000). J Clin Microbiol 2003; 41: 4879-4882.
- 4/ Barr, FE, Patel, NR, Newth, CJ. The pharmacologic mechanism by which inhaled epinephrine reduces airway obstruction in respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis. J Pediatr 2000; 136:699.
- 5/ Bisgaard H, for the Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus post bronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 2003, 167: 379-383.
- 6/ Boner AL. The British 1958 Cohort. A Message for Obstetricians and Pediatricians. Am J Respir Crit Care Med 2007 175: 298-299.
- 7/ Cade, A, Brownlee, KG, Conway, SP, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. Arch Dis Child 2000; 82:126.
- 8/ Chin, J, Magoffin, R, Shearer, L, et al. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. Am J Epidemiol 1969; 89:449.
- 9/ Díaz PV, Calhoun WJ, Hinton KI, Avendaño LF, Gaggero A, Simon V, Arredondo SA, Pinto RA, and Díaz A. Differential Effects of Respiratory Syncytial Virus and Adenovirus on Mononuclear Cell Cytokine Responses Am J Respir Crit Care Med 1999, 160: 1157-1164.
- 10/ Domachowske JB, Rosemberg HF. Respiratory syncytial virus infection: Immune response, immunopathogenesis, and treatment. Clin Microbiology Rev 1999, 12: 298-309.
- 11/ Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C and Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. N Engl J Med 2005, 352: 1749-1759.
- 12/ Fulginiti, V, Eller, J, Sieber, O, et al. Respiratory virus immunization. I. A field trial of two inactivated respiratory syncytial virus vaccines; an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine and an alum precipitated respiratory syncytial virus vaccine. Am J Epidemiol 1969; 89:435.
- 13/ Glezen, W, Paredes, A, Allison, J, et al. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. J Pediatr 1981; 98:708.
- 14/ Graham, B, Henderson, G, Tang, Y, et al. Priming immunization determines T helper cytokine mRNA expression patterns in lungs of mice challenged with respiratory syncytial virus. J Immunol 1993; 151:2032.
- 15/ Groothuis, J, Levin, M, Rodriguez, W, et al. Use of intravenous gamma globulin to passively immunize high risk children against respiratory syncytial virus: safety and pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35:1469.
- 16/ Groothuis, J, Simoes, E, Levin, J, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high risk infants and young children. N Engl J Med 1993; 329:1524.

- 17/ Groothuis, JR, King, SJ, Hogerman, DA, et al. Safety and immunogenicity of a purified F protein respiratory syncytial virus (PFP-2) vaccine in seropositive children with bronchopulmonary dysplasia. *J Infect Dis* 1998; 177:467.
- 18/ Gruber, W, Wilson, S, Throop, B, et al. Immunoglobulin administration and ribavirin therapy: efficacy in respiratory syncytial viral infection of the cotton rat. *Pediatr Res* 1987; 21:270.
- 19/ Guerguerian, AM, Gauthier, M, Lebel, MH, et al. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:829.
- 20/ Hall, W, Hall, C, Speers, D. Respiratory syncytial virus infection in adults. Clinical, virologic, and serial pulmonary function tests. *Ann Intern Med* 1978; 88:203.
- 21/ Hall C, McBride, J, Walsh, E, et al. Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1983; 308:1443.
- 22/ Hall, CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344:1917.
- 23/ Hammer, J, Numa, A, Newth, C. Albuterol responsiveness in infants with respiratory failure caused by respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1995; 127:485.
- 24/ Hemming, V, Rodriguez, W, Kim, H, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1882.
- 25/ Henderson, F, Collier, A, Clyde, W Jr, et al. Respiratory syncytial virus infections, reinfections and immunity. *N Engl J Med* 1979; 300:530.
- 26/ Hertz, M, Englund, J, Snover, D, et al. Respiratory syncytial virus-induced acute lung injury in adult patients with bone marrow transplants. *Medicine* 1989; 68:269.
- 27/ Kapikian, A, Mitchell, R, Chanock, R, et al. An epidemiologic study of altered clinical activity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89:405.
- 28/ Karron, RA, Buonagurio, DA, Georgiu, AF, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) SH and G proteins are not essential for viral replication in vitro: Clinical characterization and molecular characterization of a cold-passaged, attenuated RSV subgroup B mutant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:13961.
- 29/ Kim, H, Canchola, J, Brandt, C, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89:422.
- 30/ Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, and Warner JO. Type 1 and Type 2 Cytokine Imbalance in Acute Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 633–639.
- 31/ Lemanske JR. Immunologic mechanisms in RSV-related allergy and asthma. In: *RSV and Asthma: Is There a Link?* (Hiatt PW, ed). New York: American Thoracic Society, 1998. 11–16.
- 32/ Lindgren, C, Jing, L, Graham, B, et al. Respiratory syncytial virus infection reinforces reflex apnea in young lambs. *Pediatr Res* 1992; 31:381.
- 33/ Madhi SA, Klugman KP. A role for streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia. *Nature Medicine* 2004; 10: 811-813.
- 34/ Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332(3):133–13850.
- 35/ McColl, MD, Corser, RB, Bremner, J, Chopra, R. Respiratory syncytial virus infection in adult BMT recipients: effective therapy with short duration nebulised ribavirin. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:423.
- 36/ Meert, K, Sarnaik, A, Gelmini, M, et al. Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: A prospective, double blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1994; 22:556.
- 37/ Meissner, H, Fulton, D, Groothuis, J, et al. Controlled trial to evaluate protection of high risk infants against respiratory syncytial virus disease by using standard intravenous immunoglobulin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1655.
- 38/ Miller, R, Chavers, B. Respiratory syncytial virus infections in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:213.
- 39/ Moler, F, Steinhart, C, Ohmit, S, et al. Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. *J Pediatr* 1996; 128:422.
- 40/ Myint S, Taylo D editors. *Viral and other infections of the human respiratory tract*. Chapman & Hall, 1996.
- 41/ Pearay L, Ogra PL. Respiratory syncytial virus: The virus, the disease and the immune response. *Paedia Respir Rev* (2004) 5 (Suppl A), S119-S126.
- 42/ Openshaw PJM y Tregoning JS. Immune Responses and Disease Enhancement during Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 2005; 18: 541-555.
- 43/ Ottolini, MG, Hemming, VG. Prevention and treatment recommendations for respiratory syncytial virus infection - Background and clinical experience 40 years after discovery. *Drugs* 1997; 54:867.
- 44/ Patel H, Platt R. Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane database*.

Syst Rev; 2004 3: CD004878.

45/ Piedimonte G. Neural mechanisms of respiratory syncytial virus-induced inflammation and prevention of respiratory syncytial virus sequelae. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:S18-S21.

46/ Pinto RA, Arredondo SM., Bono MR., Gaggero A A. and Diaz PV. Infection Is Associated With Increased Endogenous Plasma Cortisol T Helper 1/T Helper 2 Cytokine Imbalance in Respiratory Syncytial Virus. *Pediatrics* 2006;117;878-886; originally published online Apr 17, 2006.

47/ Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1998; 102:1211.

48/ Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. 1994 23rd ed, p 570.

49/ Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1996; 97:137.

50/ Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous: indications for use. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1997; 99:645.

51/ Respiratory syncytial virus activity--United States, 1999-2000 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49:1091.

52/ Rodriguez, WJ, Gruber, WC, Welliver, RC, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics* 1997; 99:454.

53/ Rodriguez, WJ, Gruber, WC, Groothuis, JR, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997; 100:937.

54/ Rodriguez, W, Kim, H, Brandt, C, et al. Aerosolized ribavirin in the treatment of patients with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:159.

55/ Shay, DK, Holman, RC, Newman, RD, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282:1440.

56/ Shay, DK, Holman, RC, Roosevelt, GE, et al. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis* 2001; 183:16.

57/ Sigurs, N, Bjarnason, R, Sigurbergsson, F, et al. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: A prospective cohort study with matched controls. *Pediatr* 1995; 95:500.

58/ Smith, D, Frankel, L, Mathers, L, et al. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325:24.

59/ Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-45.

60/ Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118: 1774-1793.

61/ Synagis revisited. In: The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. The Medical Letter, Inc., New Rochelle, NY 2001; 40(1098):13.

62/ Taber, L, Knight, V, Gilbert, B, et al. Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatrics* 1983; 72:613.

63/ The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102:531.

64/ Uren, E, Williams, A, Jack, I, et al. Association of respiratory virus infection with sudden infant death syndrome. *Med J Aust* 1980; 1:417.

65/ Wald, TG, Miller, BA, Shult, P, et al. Can respiratory syncytial virus and influenza A be distinguished clinically in institutionalized older persons?. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:170.

66/ Walsh, EE, Falsey, AR, Hennessey, PA. Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:791.

67/ Welliver, R, Sun, M, Rinaldo, D, Ogra, P. Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr* 1986; 109:776.

68/ Wendt, C, Fox, J, Hertz, M. Paramyxovirus infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14:479.

69/ Whimbey, E, Champlin, R, Englund, J, et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16:393.

70/ Whimbey, E, Couch, R, Englund, J, et al. Respiratory syncytial virus pneumonia in hospitalized adult patients with leukemia. *Clin Infect Dis* 1995; 21:376.

71/ Wohl ME and Chernick V. Treatment of acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 82-83.