

Actualización en la etiopatogenia de la bronquiolitis aguda

Update in acute bronchiolitis' etipathogeny



Flavia García Quintero^{1*}, Ramón de la Cruz Rodríguez²

¹Estudiante de 2^{do} año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Medicina. Cienfuegos-Cuba.

²Estudiante de 4^{to} año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Medicina. Cienfuegos-Cuba.

Recibido: 20/06/17 | Revisado: 25/0817 | Aceptado: 08/12/17 | Online: 14/04/18

*Correspondencia: (F. García Quintero). Correo electrónico: medfgp970111@ucm.cfg.sld.cu

Citar como: García F, De la Cruz R. Actualización en la etiopatogenia de la bronquiolitis aguda. 16 de Abril. 2018;57(268):125-134.

Resumen

Dentro de las infecciones respiratorias agudas, la bronquiolitis es causa frecuente de morbilidad en el niño menor de 2 años de edad, por lo que es un problema de salud. Su principal etiología es viral y su patogenia se explica por la acción de los virus en el epitelio respiratorio. El virus sincitial respiratorio es el patógeno más aislado, aunque recientemente se han reportado otros virus como agente causal. Se realizó este trabajo con el objetivo de caracterizar la etiopatogenia de la bronquiolitis aguda, para lo cual se revisaron 50 bibliografías, alcanzando una mejor comprensión del tema.

Palabras clave: etiología, bronquiolitis, virus sincitiales respiratorios

Abstract

Inside the acute breathing infections, bronchiolitis is frequent cause of morbidity in the boy smaller than 2 years of age, for what is a problem of health. Their main etiology is viral and its pathogeny is explained by the action of the viruses in the breathing epithelium. The syncytial breathing virus is the most isolated pathogen, although recently other viruses like causal agent have been reported. This work with the objective of characterizing the etipathogeny of the acute bronchiolitis was performed, for that which 50 bibliographies were revised, reaching a better understanding of the topic.

Keywords: etiology, bronchiolitis, syncytial breathing virus

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA), en particular sus formas más graves como la bronquiolitis y la neumonía, constituyen la principal causa de mortalidad

en niños menores de cinco años. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), por esta causa 5,9 millones de niños murieron antes de cumplir cinco años de edad en el año 2015, 43 muertes por 1000 nacidos vivos^{1,2}. Estas cifras de mortalidad son mayores en los países

subdesarrollados calculándose en 60 y 100 casos por 1000 niños menores de cinco años³.

En Cuba, al igual que en el resto del mundo, las IRA constituyen uno de los principales problemas de salud y llegan a ser la primera causa de morbilidad en los menores de 15 años⁴. Se plantea que el 25 % del total de consultas y al menos 20 % de las hospitalizaciones son por IRA^{4,5}.

La gran mayoría de episodios de IRA en todas las edades la ocasionan los virus, con cuadros nosológicos más o menos característicos tales como: la bronquiolitis (virus sincitial respiratorio-VSR), la laringotraqueítis (VSR y parainfluenza) y la neumonitis (influenza y adenovirus)⁶. En la población pediátrica el virus que más frecuentemente causa IRA es el VSR y en los adultos el influenza⁷.

La bronquiolitis aguda en el siglo pasado era reconocida como parte del sarampión, la influenza y la tos ferina. Engle y Newns en 1940 fueron los primeros en usar el término bronquiolitis para describir una enfermedad independiente, no asociada a estas enfermedades y sugirieron su posible etiología viral. Durante los últimos años mucho se ha aprendido sobre esta enfermedad, pero todavía tiene mucho que investigarse, por ejemplo, en la forma de prevenirla y la identificación de otros virus en su etiología⁸.

La bronquiolitis aguda es la principal causa de infección respiratoria baja en el paciente menor de dos años de edad⁹, principalmente durante el primer año de vida, con una incidencia máxima entre el primer y el décimo mes de edad. Cada año el 1-3 % de los lactantes ingresa en el hospital debido a una bronquiolitis; y de ellos el 80 % tiene menos de 6 meses¹⁰. La mortalidad de la bronquiolitis generalmente se integra junto a la de las neumonías como IRA bajas, pero existen estudios aislados que reportan tasas de mortalidad de la bronquiolitis que varían: 11-42 x 1000 nacidos vivos¹¹.

En Cuba, la enfermedad se presenta con carácter claramente epidémico entre los meses de septiembre a marzo, aunque pueden existir casos esporádicos a lo largo del año. Se describe generalmente el pico máximo

en enero o febrero, y afecta al 10 % de los lactantes durante una epidemia, de los cuales entre el 15 y el 20 % de los casos requerirán ingreso hospitalario¹². En el Hospital Pediátrico de Cienfuegos la media de los ingresos por bronquiolitis en los últimos 5 años fue de 538 hospitalizaciones anuales, siendo la principal causa de ingreso en el paciente menor de un año de edad, causando entre 0-2 muertes anuales^{12,13}.

El desarrollo científico-tecnológico de la medicina en el mundo tiene un avance vertiginoso que obliga al profesional de la salud a estar buscando continuamente actualización en los temas que trata. La bronquiolitis aguda es un problema de salud por lo que es importante estar actualizado en lo referente a su etiopatogenia, para así poder hacer una mejor evaluación de los pacientes y pautar las formas más efectivas de tratamiento, siendo esta nuestra situación problemática. Por lo antes mencionado, se realizó el presente estudio que tuvo como objetivo describir la etiopatogenia de la bronquiolitis aguda.

Desarrollo

Inflamación de los bronquiolos. Bronquiolitis

Bronquiolitis es un término general que hace referencia a la inflamación inespecífica de las pequeñas vías aéreas y puede ser confuso en ocasiones. Por su clasificación, se diferencian en: las enfermedades bronquiolares primarias o «puras», las enfermedades pulmonares intersticiales con un componente bronquiolar, y las enfermedades de las grandes vías aéreas con lesión bronquiolar¹⁴. Dentro de las enfermedades bronquiolares primarias tenemos la bronquiolitis aguda.

La definición de bronquiolitis aguda varía según diferentes autores, pero generalmente se conceptualiza como una enfermedad vírica aguda de las vías respiratorias inferiores en niños menores de 2 años (preferentemente entre los 6 meses y el año de edad) con un primer episodio de sibilancias que suele asociarse a fiebre, tos, rinorrea y taquipnea. Por ser la bronquiolitis poco frecuente después del primer año de

edad; las crisis agudas de sibilancias de origen infeccioso después de esa edad se suelen denominar bronquitis con sibilancias¹⁵.

Etiología

El número de virus reconocidos como causa de la bronquiolitis aguda ha aumentado por el uso de *test* diagnósticos altamente sensibles, provistos de técnicas de ampliación molecular. La reacción en cadena de la polimerasa es la que tiene en la actualidad la mayor sensibilidad con 95 a 100 % y especificidad de 99 a 100 %¹⁶.

El virus sincitial respiratorio es el responsable del 50-75 % de los casos de bronquiolitis. Este virus ARN fue aislado por primera vez en el año 2001, pertenece al orden Mononegavirales, familia *Paramyxoviridae* y subfamilia *Pneumovirinae*^{17,18}. A este virus originalmente se le llamó “agente de la coriza del chimpancé”, actualmente se le llama sincitial por la capacidad de provocar sincitio, uno de los mecanismos citopáticos de los virus¹⁷.

Existen dos grupos antigénicos, denominados VSR A y B y se han detectado múltiples variantes virales (genotipos). Se han descrito 12 genotipos en el grupo VSR-A (GA1-GA7, SAA1, NA1-2 and ON1-2) y 20 genotipos en VSR-B (GB1-4, BA1-10, SAB1-4, and URU1-2). El VSR-A genotipo Ontario (ON) fue descrito el año 2010 en Canadá. Este genotipo, junto al Genotipo BA descrito en 1999, han reemplazado las demás cepas circulantes, habiendo sido Ontario detectado en al menos 21 países¹⁹.

No existen resultados concluyentes en cuanto a la relación de los grupos y subtipos de cepas circulantes con la gravedad clínica y las manifestaciones de las infecciones por VSR entre los niños pequeños. Los subgrupos VSR-A y VSR-B, pueden detectarse indistintamente en epidemias, aunque se han aislado los dos subtipos en algunos brotes, pero no en un mismo paciente¹⁸. La reinfección puede ocurrir tan sólo unas semanas después de la recuperación, pero normalmente tiene lugar durante los brotes anuales subsiguientes. La

gravedad de la enfermedad durante la reinfección en la infancia suele ser inferior y parece deberse a una inmunidad parcial, a una fisiología más robusta de las vías respiratorias y a la mayor edad^{20,21}.

La propagación del virus es tan eficaz que casi todos los seres humanos contraen la infección en los primeros años de vida. En situaciones de alta exposición, como guarderías, la tasa de ataque es casi del 100 % en lactantes previamente no infectados y del 60-80 % para posteriores infecciones^{17,20}.

A temperatura ambiente, el VSR en las secreciones de los pacientes puede sobrevivir sobre superficies no porosas, como encimeras, durante 3-30 horas. En superficies porosas, como paños o pañuelos de papel, la supervivencia es más breve, generalmente de menos de una hora. La infectividad del virus en las manos varía de persona a persona, pero suele ser inferior a una hora^{11,19}.

Dado que el VSR es un virus estacional con menor estabilidad inmunogénica, es probable que la leche materna no tenga el nivel de IgA secretora respecto al nivel conseguido frente a los virus no-VSR con mayor estabilidad a lo largo de las distintas epidemias, esto ha explicado que se observe la estabilidad de la prevalencia de ingresos por bronquiolitis aguda con VSR con independencia de la edad de las madres, al contrario que en los casos no-VSR, en los que la prevalencia va disminuyendo con la edad materna^{17,22,23}.

El VSR se distribuye por todo el mundo y aparece en epidemias anuales. Los brotes a menudo se superponen con brotes de gripe y de metaneumovirus humano, pero suelen ser más constantes de un año a otro y producen una enfermedad más global, sobre todo en niños menores de 6 meses. En los trópicos el patrón epidémico es menos claro. Este patrón de brotes anuales generalizados y alta incidencia de la infección durante los primeros meses de vida es único entre los virus humanos^{20,24}.

Los rinovirus se consideran el segundo agente causal de la bronquiolitis aguda. Son virus de ARN

pertenecientes a la familia *Picornaviridae*. Se han identificado 101 serotipos, que ahora se dividen en dos especies filogenéticas (rinovirus humano RVH-A y RVH-B); también existe una tercera especie, RVH. Los rinovirus son unos de los patógenos más frecuentes del ser humano, el resfriado común es su manifestación clínica característica²⁵.

Otro virus causante de bronquiolitis es el metaneumovirus humano (HmPV), virus ARN de la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumovirinae* descrito en el año 2001²⁶ y que se asocia a infecciones respiratorias sobre todo en pretérminos²⁷. Se ha aislado este virus de uno a dos meses después de la epidemia por VSR, y se describe su asociación con secuelas a largo plazo. Se asocia a coinfecciones con el VSR en pacientes con evolución grave de la bronquiolitis²⁰. Existen dos genotipos principales (A y B) y cuatro subgrupos (A1, A2, B1 y B2). Se ha descrito que el genotipo A es más prevalente y significativamente más virulento que el B^{18,28}.

El virus bocavirus humano (HBoV) fue descrito en el año 2005²⁹ y es un Parvovirus, virus ADN. Algunos autores han comunicado la asociación entre la infección por HBoV en lactantes menores de 2 años hospitalizados por bronquiolitis (prevalencia del 3 al 6 %), con una distribución estacional de predominio en los meses fríos de invierno²⁹. Este virus también puede ser aislado en heces fecales en pacientes con síntomas digestivos. Los factores de riesgo para la infección grave por HBoV son similares a los descritos para el VSR. Por el contrario, la infección por bocavirus humano sería más frecuente en lactantes con una edad superior a 6 meses, a diferencia de las infecciones por VSR³⁰.

Otros virus causantes de bronquiolitis son el parainfluenza, adenovirus, y el coronavirus^{31,32}, este último aumentando su incidencia. Las infecciones por coronavirus se detectan a edades tempranas en la infancia, alrededor del 50 % de los niños tienen anticuerpos frente al coronavirus OC43 a los 3 años de edad. Otros virus como el Influenza A, B, C (y el subtipo H1N1) son causa frecuente de infecciones respiratorias,

pero principalmente en niños mayores de 2 años de edad^{33,34}. El resultado de muchos estudios sobre los virus causantes de la bronquiolitis (tabla 1) coinciden con un trabajo realizado en Pakistán³⁵, donde los virus detectados en pacientes con bronquiolitis aguda fueron: RSV-A: 44 %, RSV-B: 23 %, Influenza-A: 24,5 %, Influenza-B: 7 %, Adenovirus: 8,4 % y HmPV: 5,2 %. Un único, doble o múltiples agentes virales fueron detectados en el 43 %, 27 % y 5,2 % de los pacientes respectivamente.

Aunque la neumonía bacteriana en ocasiones se confunde clínicamente con la bronquiolitis, no existen pruebas de que exista una etiología bacteriana de la bronquiolitis, y ésta pocas veces es seguida por sobreinfección bacteriana^{39,40}

Factores de riesgo asociados a la bronquiolitis

La bronquiolitis es una enfermedad autolimitada, con baja mortalidad en nuestro país. El virus infecta aproximadamente a la mitad de los menores de un año durante las epidemias, produciendo una infección respiratoria alta. De estos niños infectados solo el 33 % presentan bronquiolitis, más del 70 % son ligeras, un 20 % moderadas y solo son graves del 10 al 15 %⁴¹. Esto se debe a factores de riesgo asociados a la aparición y gravedad de esta enfermedad y que están relacionados con el huésped, el agente infeccioso y el ambiente y donde influyen 3 factores fundamentales: anatomía de la vía aérea, estado inmunológico del paciente y patogenicidad del agente infeccioso.

Factores de riesgo relacionados con el huésped

En entre estos factores encontramos: corta edad, prematuridad, sexo masculino, la no lactancia materna, predisposición a la atopia, presencia comorbilidades (cardiopatía, displasia broncopulmonar, entre otras), estado inmunológico del paciente⁴².

Las manifestaciones clínicas de la bronquiolitis en lactantes pueden ser mínimas en pacientes de mayor edad, el lactante se afecta de forma especial por sus peculiaridades anatómicas (sobre todo el diámetro

bronquiolar). Esta enfermedad es más frecuente en los niños varones, especialmente entre aquellos con evolución más grave. La no lactancia materna es un factor de riesgo de las IRA. La leche materna provee de anticuerpos, lactoferrina, células y productos celulares que impiden la colonización del aparato respiratorio

superior por bacterias patógenas y protegen al niño pasivamente contra múltiples agentes infecciosos. Muchos de los pacientes con bronquiolitis después son asmáticos, describiéndose en estos casos una predisposición a la atopia o hiperreactividad de las vías respiratorias^{10,23,20,43}.

Tabla 1. Resultados de estudios virológicos en pacientes con bronquiolitis aguda.

Tipos de virus	Pineiro y col. 2012. España ³⁶	Cangiano G. 2016 Roma ³⁷	Janahi <i>et al.</i> 2017 Qatar ³⁸
	%	%	%
VSR	56,4	32,4	51,2
Rinovirus	13,2	6,1	25,5
Bocavirus	9,7	1,5	4,1
Adenovirus	7,3	0,0	6,2
Metaneumovirus	7,3	1,6	6,2
Influenza	2,1	0,55	1,1
Parainfluenza	1,8	0,69	8,1
Coronavirus	1,0	0,27	6,1
Virus aislado	85,9	34,72	85,4
Doble virus	32,0	5,4	27,3
3 virus	4,0	1,5	5,4
No virus	13,2	65,28	14,6
Población	235	723	369

La respuesta inmunitaria primaria a la infección por el VSR en los lactantes es pobre e incompleta. Los anticuerpos séricos maternos IgG anti-VSR adquiridos por vía transplacentaria parecen ofrecer una protección parcial, aunque incompleta, contra la enfermedad si están presentes en alta concentración.

Estas IgG pueden explicar la menor gravedad de las infecciones por VSR durante las primeras 4-6 semanas de vida, excepto en lactantes prematuros, que reciben menos inmunoglobulinas maternas^{20,21}.

Los anticuerpos contra enfermedades virales respiratorias, IgA, IgG, solo se detectan transitoriamente, explicando la alta morbilidad de las infecciones virales^{28,44}.

Factores de riesgo relacionados con el agente infeccioso

En entre estos factores encontramos: tipo de virus, virulencia, patogenicidad, disponibilidad de suficientes virus, variabilidad y estabilidad inmunogénica, el tropismo, la coinfección³⁹. El VSR, es el agente patógeno más frecuente de la bronquiolitis porque tiene una alta virulencia, por su patogenicidad tiene efecto citopático, por su tropismo afecta el epitelio respiratorio y tiene poca estabilidad inmunogénica^{20,45}.

El HmPV afecta el epitelio respiratorio, el HBoV además puede provocar diarreas agudas, los adenovirus afectan una mayor variedad celular^{20,30}. Las coinfecciones virales dan lugar cuadros clínicos mas graves, se han descrito coinfecciones por VSR y MPVH, VSR y rinovirus^{6,16,19}.

Factores de riesgo relacionados con el ambiente

En entre estos factores encontramos: madre joven, nivel socioeconómico bajo, exposición al humo del tabaco, estado de hacinamiento, tener hermanos mayores, ir a la guardería^{20,42,45}.

Patogenia

La bronquiolitis comienza con una infección aguda de la vía aérea superior, incluyendo las conjuntivas oculares para algunos virus, por contacto con secreciones contaminadas de personas infectadas en forma de partículas grandes (mayores de 5µm), que se depositan tanto en las manos como en el ambiente (ropas, juguetes, instrumental médico), o pequeñas (menores de 5µm- gólicas de pfluger), que conforman aerosoles y que quedan suspendidas en el ambiente. En virus como VSR y rinovirus, el contacto con las manos contaminadas es una forma importante de contaminación^{24,34}.

La diseminación ocurre por contigüidad en la mucosa, por las secreciones contaminadas o por el traspaso de virus de una célula infectada a una célula sana. Las virosis respiratorias pocas veces ocasionan viremia, se consideran infecciones localizadas²⁴. En el interior de la célula el virus se replica (acción citopática del virus) causando inflamación de la mucosa (epitelio bronquial y bronquiolar) provocando pérdida de la superficie ciliar, liberación de mediadores inflamatorios, destrucción de las células epiteliales por lisis (necrosis) o apoptosis. Todo esto provoca formación de tapones mucosos y disminución en el transporte de secreciones y detritus celulares desde la luz bronquiolar hacia la vía aérea superior, causando obstrucción de los bronquiolos terminales parcial o totalmente y alteración al flujo de aire al pulmón⁴⁵.

Como resultado hay un proceso de inflamación aguda y simultáneamente de infiltración peribronquiolar principalmente de células proinflamatorias, principalmente neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos a nivel peribronquiolar e intraepitelial, hay edema de la submucosa y la adventicia, que empeoran la obstrucción bronquiolar²⁰.

La respuesta inmunitaria que se precisa para eliminar las células infectadas supone una espada de doble filo, ya que reduce la carga viral a expensas de la muerte de la célula huésped, proceso en el que se libera un gran número de factores solubles, como citocinas, quimiocinas y leucotrienos, y las modificaciones de esta respuesta pueden predisponer a algunas personas a una enfermedad más grave^{45,46}.

El VSR es detectado por las células epiteliales a través de receptores especializados de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos. Estos receptores mediante una cascada de señalización, inducen la inmunidad innata, con la expresión de una respuesta inflamatoria liberando distintas citocinas y quemocinas (interleucina [IL] 6, factor de necrosis tumoral alfa, IL-8, RANTES (del inglés *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*), IL-10, IL-13, CX3CL1 (fractalkina), y proteínas del surfactante. Algunos de estos factores tienen propiedades antivirales directas, mientras otros estimulan la activación y el tráfico de las células *natural killer* (NK), granulocitos, monocitos y macrófagos, que iniciarán una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz. Los lactantes con una infección por VSR que sufren sibilancias tienen niveles más altos de interferón-γ y leucotrienos en las vías respiratorias⁴⁵⁻⁴⁸.

Además, la infección por VSR induce una respuesta inmunitaria compleja. Los eosinófilos liberan mediadores como leucotrienos (LTC₄), factor activador de plaquetas, proteína básica principal y la proteína catiónica eosinofílica. Cuando los eosinófilos son activados por virus se reclutan en las vías respiratorias causando daño y provocando una reacción de hiperreactividad tardía⁴⁹.

La liberación de anticuerpos de tipo inmunoglobulina E (IgE) puede relacionarse también con la aparición de sibilancias. Las células cebadas poseen receptores con alta afinidad por la IgE y participan en reacciones de hipersensibilidad, liberan histamina y leucotrienos, ambos se incrementan en secreciones respiratorias de lactantes con sibilancias de origen vírico⁵⁰.

Posteriormente se produce regeneración epitelial con células sin cilios. Este epitelio no logra transportar bien las secreciones, empeorando la obstrucción de las vías respiratorias por acumulo de tapones de moco intraluminales que facilitan el desarrollo de atelectasia^{20,45}. A esto se suma el broncoespasmo secundario a la entrada de calcio intracelular a la fibra muscular que rodea a los bronquiolos.

Los cambios inflamatorios en los bronquiolos son de gravedad variable. Como la resistencia al flujo de aire es inversamente proporcional al cubo del radio de la vía respiratoria, la inflamación y el edema hacen que la luz de las vías respiratorias pequeñas de los lactantes sea especialmente vulnerable a la obstrucción. La obstrucción bronquial puede ser parcial y provocar atrapamiento de aire con hiperinsuflación alveolar; o completa, provocando atelectasia²⁴.

La historia natural de la enfermedad es hacia la resolución de los signos y síntomas por la rápida regeneración epitelial que demora tres a cinco días y la regeneración ciliar que tarda aproximadamente dos semanas. Algunos autores señalan al desbalance T cooperador tipo 1/T cooperador tipo 2 (Th-1/Th-2), como factor que incrementa la severidad de los cuadros de bronquiolitis, una vez iniciada la respuesta inmune, los linfocitos T cooperadores (Th) son activados generando una respuesta adaptativa de tipo Th1 o Th2 (Th1 activan macrófagos, Th2 activan eosinófilos). La producción temprana de interferón γ (INF- γ) se asocia a una respuesta predominante Th1, mientras que una baja producción de INF- γ se asocia con una respuesta Th2 predominante con eosinofilia pulmonar persistente⁵⁰.

Los virus respiratorios, tienen diferentes formas de dañar el epitelio respiratorio. El VSR y los adenovirus tienen efecto citopático, en otros virus como el MPHV, coronavirus y rinovirus es la respuesta inmunitaria del huésped la que provoca el daño^{20,26,28,32}.

Es poco probable que en un futuro próximo pueda alcanzarse el objetivo de prevenir esta enfermedad debido a su etiología múltiple y patogenia variable. La piedra angular sigue siendo impedir el contagio del

microorganismo infeccioso y las medidas más eficaces, ya sea en el hospital o en casa, son la higiene correcta de las manos y la educación del personal y las familias.

Conclusiones

La bronquiolitis es de origen viral, siendo el patógeno más frecuentemente aislado el virus sincitial respiratorio. Estudios recientes señalan al metaneumovirus humano y al bocavirus humano como causantes de la enfermedad y describen el aumento de la incidencia de la infección por coronavirus. En su patogenia hay dos elementos importantes, la acción del virus sobre el epitelio respiratorio y la respuesta inflamatoria del huésped, influenciada en gran medida por el estado inmunológico del paciente. El conocimiento de su etiopatogenia permite explicar su evolución clínica, y epidemiológica, indicar el tratamiento adecuado y elaborar estrategias para disminuir su morbilidad.

Autoría

Los autores participaron en la realización del estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Ninguno.

Referencias

1. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi C, Campbell H. Estimación mundial de la incidencia de neumonía clínica entre los menores de 5 años. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Boletín de la Organización Mundial de la Salud. 2017 [citado 8 Apr 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/82/12/rudan1204abstract/es/>
2. Organización Panamericana de la Salud. Unidad de Atención de enfermedad respiratoria aguda comunitaria. 2017 [citado 10 Apr 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=1755:unidad-de-atencion-de-

- enfermedad-respiratoria-aguda-comunitaria&Itemid=361
3. Razón R. Prevención de las infecciones respiratorias agudas: presente y futuro. *Rev Cubana Pediatr.* 2003;75(4).
 4. Aguirre E, Céspedes E, Rubal A, Maza A, Teran C. Morbilidad por infecciones respiratorias agudas en menores de 5 años. *MEDISAN.* 2014 [citado 13 Apr 2017];18(11). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014001100002
 5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud. La Habana: MINSAP. 2016; [citado 8 Apr 2017]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_el_electronico-1.pdf
 6. Szilagyi PG, Blumkin A, Treanor JJ, Gallivan S, Albertin C, Lofthus GK, et al. Incidence and viral etiologies of acute respiratory illnesses (ARIs) in the United States: a population-based study. 2016;144(10):2077-86.
 7. Cice K, Arslan A, Karakus HS, Yalaz M, Saz EU, Pullukcu H, Cok G. Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses in patients with acute respiratory tract infections, 2002-2014. *Mikrobiyol Bul.* 2015 [citado 8 Apr 2017]; 49(2):188-200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26167819>
 8. Wohl M, Chernick U. Bronchiolitis. *American Review of Respiratory disease.* 1978; 18 (4).
 9. Muñoz C, López M, Úbeda I, Alemán S, Pérez S, Puig J, Díez J. Population-based Analysis of Bronchiolitis Epidemiology in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Mar;35(3):275-80.
 10. Ramos JM, Pedrero E, Gutiérrez M, Delgado B, Cerdán AM, Moreno D, Urda A. Epidemiology of patients hospitalised due to bronchiolitis in the south of Europe: Analysis of the epidemics, 2010-2015. *An Pediatr (Barc).* 2016 [citado 8 Apr 2017]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27865727>
 11. Flores JC, Mayordomo J, Jordan I, Mirasa A, Montero C, Olmedilla M, et al. Prospective Multicentre Study on the Epidemiology and Current Therapeutic Management of Severe Bronchiolitis in Spain. *Biomed Res Int.* 2017[citado 12 May 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380832/>
 12. Prieto A, Rodríguez Y, Fonseca M, García A, González N. Comportamiento de la bronquiolitis aguda en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de Cienfuegos. *Rev Cub Med Int Emerg* 2013 [citado 8 Apr 2017]; 12(4). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol12_4_14/mie09413.pdf
 13. Uriarte A, Pérez E, López Y, Capote JL, Fernández A, Herrera L, Penichet JR. Bronquiolitis aguda ¿qué pacientes deben ir a la unidad de cuidados intensivos? *Medisur.* 2014 [citado 8 Apr 2017]; 12(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2014000600004
 14. Ryu J.H. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2006 [citado 8 Apr 2017]; 12:145-151. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ryu+J.H.%3A+Classification+and+approach+to+bronchiolar+diseases.+Curr+Opin+Pulm+Med+2006%3B+12%3A+pp.+145-151>
 15. Parra M, Peña B, Aguilera M, Rodríguez B, Marrero H, Escalona J. Comportamiento del brote epidemiológico de bronquiolitis aguda en el Hospital Pediátrico Provincial Holguín. *CCM.* 2008 [citado 8 Apr 2017]; 12(1). Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no121/n121ori7.htm>
 16. You HL, Chang SJ, Yu HR, Li CC, Chen CH, Liao WT. Simultaneous detection of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus by one-step multiplex real-time RT-PCR in patients with respiratory symptoms. *BMC Pediatr.* 2017 Mar 27 [citado 8 Apr 2017];17(1):8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347279>
 17. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus- a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013; 45(3):331-79.
 18. Wenkuan Liu, Dehui Chen, Weiping Tan, Duo Xu, Shuyan Qiu, Zhiqi Zeng, et al. Epidemiology and Clinical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B Detected with Multiplex Real-Time PCR. *PLoS One.* 2016 [citado 8 Apr 2017]; 11(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5072546/>
 19. Tapia L, Alvial N, Bravo P. Virus respiratorio sincitial humano A, genotipo Ontario. *Rev Chil Infectol.* 2015; [citado 17 Apr 2017]; 32(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000700012>
 20. Bria M. Coates B, Camarda L, Goodman D. Sibilancias, bronquiolitis y bronquitis. In Kliegman, R, Stanton B, St Geme J, Schor N, Behrman R, editors. *Nelson. Tratado de pediatría.* 20.ª Edición. España: Elsevier; 2016. P: 2141-2145.

21. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus-a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013; 45(3):331-79.
22. Ohuma E, Okiro E, Ochola R, Sande C, Cane P, Medley G. The natural history of respiratory syncytial virus in a birth cohort: The influence of age and previous infection on reinfection and disease. *Am J Epidemiol*. 2012; 176: 794-802.
23. Green CA, Yeates D, Goldacre A. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Archives of Disease in Childhood*. 2016;101(2):140-46.
24. Gómez MJ, Álvarez JL, Bronchiolitis. In Álvarez-Sala Walther, José Lui editor. *Neumología Clínica*. España: Elsevier; 2017. p. 214-224.
25. García ML, Calvo C, Rey C, Díaz B, Molinero MD, Pozo F, Casas I. Human metapneumovirus infections in hospitalized children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study. *PLoS One*. 2017 [citado 8 Apr 2017]; 12(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354294/>
26. Van den Hoogen B.G, Jong J.C, Groen. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
27. Rodríguez PE, Adamo MP, Paglini MG, Moreno L, Camara JA, Camara A. Mono-infection of human Metapneumovirus in Cordoba: first clinical and epidemiological research in children with respiratory infection in 2011. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2016;73(3):170-75.
28. Chen WW, Xu W, Xie YX, Zhang YH, Wu D, Wang FS, Zhao M. Surveillance for respiratory infectious diseases caused by 6 common viruses in a recruit training site in the Northern region of China. Published online 2017 Apr 1. [citado 8 Apr 2017]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5376280/>
29. Yesilbaş O, Kıhtır HS, Talip Petmezci M, Balkaya S, Hatipoğlu N, Mese S, Şevketoğlu E. Very rare and life-threatening complications of bocavirus bronchiolitis: pneumomediastinum and bilateral pneumothorax. *Mikrobiyol Bul*. 2016; 50(1):159-4.
30. Guido M, Tumolo MR, Verri T, Romano A, Serio F, De Giorgi M, et al. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World J Gastroenterol*. 2016 [citado 8 Apr 2017]; 22 (39): 8684-8697. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5075545/>
31. Saxena S, Singh D, Zia A, Umrao J, Srivastava N, Pandey A, et al. Clinical characterization of influenza A and human respiratory syncytial virus among patients with influenza like illness *J Med Virol*. 2017 [citado 17 Apr 2017]; 89 (1): 49-54. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.24607/abstract;jsessionid=12AB20C265E7037736D74217A2FD3809.f02t02>
32. Kim KY, Han SY, Kim HS, Cheong HM, Kim SS, Kim DS. Human Coronavirus in the 2014. Winter Season as a Cause of Lower Respiratory Tract Infection. *Yonsei Med J*. 2017; 58(1):174-179.
33. Kaczmarek MC, Ware RS, Coulthard MG, McEnery J, Lambert SB. Epidemiology of Australian Influenza-Related Paediatric Intensive Care Unit Admissions, 1997-2013. 2016 [citado 17 Apr 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27023740>
34. John Bower J, McBride J. Bronchiolitis. In Mandell, Douglas, Bennett editors. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. España: Elsevier; 2016. p 847-85.
35. Bashir U, Nisar N, Arshad Y, Alam MM, Ashraf A, Sadia H, et al. Respiratory syncytial virus and influenza are the key viral pathogens in children <2 years hospitalized with bronchiolitis and pneumonia in Islamabad Pakistan. *Arch Virol*. 2016; 24.
36. Piñero JA, Migueléza S, Menasalvas A, Salvador C, Moreno A, Sánchez-Solis M. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de lactantes hospitalizados por bronquiolitis. *Anales de Pediatría*. 2012;77 (6).
37. Cangiano G, Nenna R, Frassanito A, Evangelisti M, Nicolai M, Scagnolari, et al. Analysis of 10 Consecutive Epidemic Seasons. *Pediatric Pulmonology*. 2016; 51:1330-1335.
38. Abdulkayoum A, Almeshwesh F, Alkuwari M, Al hammadi A, Alameri M. Viral etiology of bronchiolitis in hospitalised children in Qatar. *BMC Infect Dis*. 2017; 17:139.
39. Marcdante K, Kliegman R. Bronchiolitis. In Marcdante K, Kliegman R, editors. *Nelson Essentials of Pediatrics, Seventh Edition*. Wisconsin: Elsevier. 2015; p.109, 357-358
40. McCallum GB, Morris PS, Chang AB. Antibiotics for persistent cough or wheeze following acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 [citado 17 Apr 2017]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/medline/2-s2.0-23235681>

41. González V. Bronquiolitis. Consulta Médica. Periódico Granma. 2014. [citado 17 Apr 2017]. Disponible en: <http://www.granma.cu/consulta-medica/2014-10-27/bronquiolitis>
42. Pavic I, Jurkovic M, Pastar Z. Risk factors for acute respiratory tract infections in children. Coll Antropol. 2012;36:539-542
43. Martins AL, Nascimento Dda S, Schneider IJ, Schuelter-Trevisol F. Incidence of community-acquired infections of lower airways among infants. Rev Paul Pediatr. 2016 Jun [citado 30 Apr 2017]; 34(2):204-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4917272/>
44. Murawski MR, Bowen GN, Cerny AM, Anderson LJ, Haynes LM, Tripp RA, Kurt-Jones EA, Finberg RW. Respiratory syncytial virus activates innate immunity through Toll-like receptor 2. J Virol. 2009;83:1492-500.
45. McNamara PS, Smyth RL. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. Br Med Bull. 2002; 61:13-28.
46. Kim TH, Lee HK. Innate immune recognition of respiratory syncytial virus infection. BMC Rep. 2014; 47:184-91.
47. Murawski MR, Bowen GN, Cerny AM, Anderson LJ, Haynes LM, Tripp RA, Kurt-Jones EA, Finberg RW. Respiratory syncytial virus activates innate immunity through Toll-like receptor 2. J Virol. 2009;83:1492-500.
48. Díaz P, Gaggero A, Pinto R, Mamani R, Uasapud P, Bono MR. Aumento de interleuquinas proinflamatorias y de cortisol plasmático en bronquiolitis por virus respiratorio sincicial: relación con la gravedad de la infección Rev Méd. 2013 [citado 15 Apr 2017]; 141(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013000500004>
49. Wang LH, Tsai YS, Yan JJ, Wang JY. Reversing rapidly deteriorating lung function in eosinophilic bronchiolitis by pulse steroid and anti-IgE therapy. J Formos Med Assoc. 2014 May; 113(5):326-7
50. Gut W, Pancer K, Abramczuk E, Czescik A, Dunal-Szczepaniak M, Lipka B, Litwińska B. RSV respiratory infection in children under 5 y.o.--dynamics of the immune response Th1/Th2 and IgE. Przegl Epidemiol. 2013; 67(1):17-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23745370>



Este artículo de **Revista 16 de Abril** está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, **Revista 16 de Abril**.