

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Σύγχρονες απόψεις για τη θεραπεία και την πρόληψη της οξείας βρογχιολίτιδας στα παιδιά

Η οξεία βρογχιολίτιδα είναι μια κοινή, καλά μελετημένη κλινική οντότητα, που χαρακτηρίζεται από σημαντική νοσηρότητα σε βρέφη και μικρά παιδιά. Η διάγνωση της νόσου βασίζεται κυρίως στην κλινική εικόνα, ενώ οι ενδείξεις χρήσης άλλων διαγνωστικών μέσων είναι ελάχιστες. Παρά το γεγονός ότι είναι μια συνήθως ήπια, αυτοπεριοριζόμενη νόσος, αποτελεί την πρώτη αιτία νοσηλείας κατά τη διάρκεια της βρεφικής περιόδου. Η αξιοσημείωτη νοσηρότητα της νόσου και ο οικονομικός της αντίκτυπος σε όλα τα ανεπτυγμένα κράτη οδήγησαν σε έναν μεγάλο αριθμό κλινικών δοκιμών και μετα-αναλύσεων με σκοπό την αναζήτηση μιας ασφαλούς και αποτελεσματικής θεραπευτικής στρατηγικής. Ωστόσο, ο ρόλος της φαρμακευτικής προσέγγισης παραμένει αμφιλεγόμενος. Η αντιμετώπιση της βρογχιολίτιδας είναι κατά κύριο λόγο υποστηρικτική, εστιάζοντας στην πρόληψη της αφυδάτωσης, της υποξίας και της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Φαρμακευτικοί παράγοντες όπως βρογχοδιασταλτικά, κορτικοστεροειδή και αντιβιοτικά συνεχίζουν να χορηγούνται καταχρηστικά, αν και δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν τη θετική τους επίδραση στην κλινική έκβαση της νόσου. Η ριμπαβιρίνη είναι το μοναδικό, σήμερα, διαθέσιμο αντι-ϊικό φάρμακο, αλλά οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις και η τοξικότητά της περιορίζουν τη χρήση της. Εν τούτοις, προς το παρόν, θετικά είναι τα συμπεράσματα αναφορικά με νέες θεραπευτικές επιλογές, όπως είναι τα υπέρτονα διαλύματα, και για τις σοβαρές μορφές της νόσου η σχετικά νέα, μη επεμβατική μέθοδος χορήγησης οξυγόνου σε υψηλή ροή. Επί πλέον, η αδυναμία παραγωγής εμβολίου έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού, ο οποίος σχετίζεται με τις σοβαρότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, ενισχύει ακόμη περισσότερο τον ρόλο της πρόληψης και καθιστά επιτακτική την ανάγκη σχεδιασμού αποτελεσματικών προληπτικών παρεμβάσεων, ειδικά για τις ομάδες υψηλού κινδύνου. Αξιόλογη, πάντως, είναι η πρόοδος που σημειώνεται στις προσπάθειες της επιστημονικής κοινότητας για την παραγωγή ενός ασφαλούς και αποτελεσματικού εμβολίου, μολονότι υπάρχουν πολλά εμπόδια στην πορεία προς την επίτευξη του στόχου.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία βρογχιολίτιδα είναι η συχνότερη λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε παιδιά ηλικίας <2 ετών, με μεγαλύτερη επίπτωση στα βρέφη 3–6 μηνών. Η διάγνωση της νόσου είναι κατά κύριο λόγο κλινική.<sup>1</sup> Κλινικές εκδηλώσεις όπως βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, μειωμένη σίτιση, ευερεθιστότητα και άπνοια στα πολύ μικρά βρέφη, σε συνδυασμό με ακροαστικά ευρήματα του θώρακα, οδηγούν στην κλινική της επιβεβαίωση. Ωστόσο, υπάρχει μια σημαντική διαφοροποίηση στον ορισμό της βρογχιολίτιδας (ηλικιακή ομάδα, ακροαστικά ευρήματα,

αριθμός επεισοδίων συριγμού) μεταξύ διαφόρων χωρών, γεγονός που προκαλεί δυσκολίες στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά στα ακροαστικά ευρήματα, στο Ηνωμένο Βασίλειο οι λεπτοί τρίζοντες θεωρούνται ως το κύριο παθογνωμονικό σημείο της νόσου,<sup>2</sup> ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) ως τέτοιο θεωρείται ο συριγμός.<sup>1</sup>

Η κύρια παθοφυσιολογική διαταραχή είναι η απόφραξη των μικρών αεραγωγών εξ αιτίας μιας οξείας φλεγμονής του τοιχώματός τους, ιογενούς συνήθως αιτιολογίας, που έχει ως συνέπεια την αυξημένη παραγωγή βλέννης, το οίδημα και

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(5):592–604  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(5):592–604

**Μ. Λιάσκα,  
Κ. Τσουμάκας**

*Παιδιατρική Κλινική, Τμήμα  
Νοσηλευτικής, Εθνικό και  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών  
«Παναγιώτη και Αγλαΐας Κυριακού»,  
Αθήνα*

Current views on the treatment  
and prevention of acute  
bronchiolitis in children

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Θεραπεία  
Οξεία βρογχιολίτιδα  
Παιδιά  
Πρόληψη

Υποβλήθηκε 9.10.2016  
Εγκρίθηκε 20.10.2016

τη νέκρωση των επιθηλιακών κυττάρων.<sup>3</sup> Αν και ο αριθμός των ιών που ταυτοποιούνται αυξάνεται συνεχώς, χάρη στην εξέλιξη των τεχνικών ανίχνευσής τους, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (respiratory syncytial virus, RSV) παραμένει ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας, δεδομένου ότι ανιχνεύεται στο 60–70% των παιδιών ηλικίας <2 ετών που νοσηλεύονται με βρογχολίτιδα.<sup>4</sup> Ο RSV εμφανίζει εποχική κατανομή (Νοέμβριο–Μάρτιο) και σχετίζεται με τις πλέον σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου, όπως άπνοια στα πολύ μικρά βρέφη, παρατεταμένη νοσηλεία, εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής.<sup>5,6</sup>

Η βρογχολίτιδα είναι συνήθως μια αυτοπεριοριζόμενη νόσος και στις περισσότερες περιπτώσεις αντιμετωπίζεται επαρκώς κατ' οίκον.<sup>3</sup> Σχεδόν ένα στα τρία βρέφη παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις οξείας βρογχολίτιδας μέσα στο πρώτο έτος της ζωής, αλλά μόνο το 2–3% του συνόλου των βρεφών χρειάζονται νοσηλεία.<sup>7–9</sup> Ωστόσο, αποτελεί την πρώτη αιτία νοσηλείας κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής (18% όλων των εισαγωγών κατά τη βρεφική περίοδο) με κορύφωση (peak) στην ηλικία των 2–3 μηνών. Μάλιστα, το 5–30% των νοσηλευόμενων ασθενών εισάγονται στη ΜΕΘ και ένα σημαντικό ποσοστό αυτών χρειάζονται μηχανική υποστήριξη της αναπνευστικής τους λειτουργίας.<sup>10–12</sup> Στις ΗΠΑ και στον Καναδά, ο αριθμός των εισαγωγών βρεφών με βρογχολίτιδα παρουσίασε σημαντική αύξηση τη δεκαετία του 1990, ενώ στην Αγγλία, κατά το χρονικό διάστημα 2004–2011, ο μέσος όρος των εισαγωγών λόγω βρογχολίτιδας αυξανόταν κατά 1,8% ανά έτος.<sup>13</sup> Παρ' όλα αυτά, δεν διαπιστώθηκε σημαντική αλλαγή στη σοβαρότητα της νόσου, αφού τα ποσοστά εισαγωγής στη ΜΕΘ και η θνητότητα παρέμειναν στα ίδια επίπεδα. Η αξιοσημείωτη αυτή αύξηση των εισαγωγών πιθανόν οφείλεται στην απουσία ενιαίων και ευρέως αποδεκτών κριτηρίων κλινικής προσέγγισης και εκτίμησης της βαρύτητας της νόσου.

Η έγκαιρη αναγνώριση και η αντιμετώπιση των σοβαρών μορφών της νόσου προϋποθέτουν τόσο την κλινική αξιολόγηση όσο και τη λεπτομερή αναζήτηση στο ατομικό αναμνηστικό των επιδημιολογικών εκείνων παραμέτρων που έχουν αναδειχθεί ως παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία <12 εβδομάδων, η προωρότητα, η χρόνια πνευμονική νόσος, η συγγενής καρδιοπάθεια και η ανοσοανεπάρκεια.<sup>1,14,15</sup> Το γεγονός ότι τα περισσότερα παιδιά που νοσηλεύονται για βρογχολίτιδα δεν εμφανίζουν κάποιον από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου ενίσχυσε τη θεωρία πολλών ερευνητών ότι η βαρύτητα της κλινικής εικόνας καθορίζεται και από γενετικές παραμέτρους.<sup>14</sup> Πολυάριθμοι γενετικοί πολυμορφισμοί έχουν μελετηθεί και συσχετιστεί με την ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων, μεταξύ των οποίων οι πολυμορφισμοί που είναι υπεύθυνοι για την κωδικοποίηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα και των ιντερλευκινών.<sup>16</sup>

## 2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η διάγνωση της βρογχολίτιδας και η εκτίμηση της βαρύτητας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική εξέταση και στο ιστορικό του ασθενούς, που περιλαμβάνει τόσο επιδημιολογικές παραμέτρους (ηλικία, βάρος γέννησης, συνυπάρχουσες παθήσεις) όσο και κλινικές εκδηλώσεις, αρχικά από το ανώτερο και στη συνέχεια από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Η νόσος μπορεί να χαρακτηριστεί ως ήπια, μέτρια ή βαριά με βάση ποικίλες κλινικές βαθμολογίες, μία από τις οποίες παρατίθεται στον πίνακα 1.<sup>17</sup>

## 3. ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Στις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την προσέγγιση και την αντιμετώπιση των ασθενών με βρογχολίτιδα, μεταξύ των οποίων και οι οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής (American Academy of Pediatrics,

**Πίνακας 1.** Εκτίμηση της βαρύτητας της βρογχολίτιδας.<sup>17</sup>

	Ήπια	Μέτρια	Βαριά
Αναπνευστική συχνότητα	Κανονική ή ελαφρώς αυξημένη	Αυξημένη	Σημαντικά αυξημένη
Αναπνευστική προσπάθεια	Ήπια εισολκή θωρακικού τοιχώματος	Μέτρια εισολκή θωρακικού τοιχώματος Εισολκή σφαγής Αναπέταση ρινικών πτερυγίων	Αξιοσημείωτη εισολκή θωρακικού τοιχώματος Γογγυσμός Αναπέταση ρινικών πτερυγίων
Κορεσμός οξυγόνου	Κορεσμός O <sub>2</sub> >95% Χωρίς συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου	Κορεσμός O <sub>2</sub> 90–95%	Κορεσμός O <sub>2</sub> <90% Πιθανή μη διόρθωση μετά τη χορήγηση O <sub>2</sub>
Σίτιση	Κανονική ή ελαφρώς ελαττωμένη	50–75% της κανονικής σίτισης	<50% της κανονικής σίτισης, αδυναμία σίτισης
Άπνοια	Καθόλου	Πιθανόν σύντομα επεισόδια	Πιθανόν αυξημένα επεισόδια

AAP), ο ρόλος των διαγνωστικών μέσων υποβαθμίζεται ακόμη περισσότερο, στοχεύοντας έτσι στη μείωση των άσκοπων εισαγωγών, της διάρκειας νοσηλείας και κατ' επέκταση των συνολικών οικονομικών δαπανών.<sup>1,18</sup>

Η ταυτοποίηση του ιογενούς αιτιολογικού παράγοντα δεν επηρεάζει την κλινική έκβαση της νόσου και την αντιμετώπισή της.<sup>19</sup> Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι η επιβεβαίωση και ο προσδιορισμός του υπεύθυνου ιού οδηγούν στη μειωμένη χορήγηση των αντιβιοτικών, στον περιορισμό των παρακλινικών εξετάσεων και στη μικρότερη διάρκεια νοσηλείας, ενώ συμβάλλουν και στην πρόληψη της διασποράς του ιού ανάμεσα σε νοσηλευόμενα παιδιά.<sup>20</sup>

Αντίθετα, η ακτινογραφία θώρακα φαίνεται να ενισχύει τη χρήση αντιβιοτικών, αφού ένα από τα συχνότερα ακτινολογικά ευρήματα στη βρογχολίτιδα, όπως αυτό της ατελεκτασίας, παρερμηνεύεται, συνήθως, ως εικόνα πνευμονίας. Ωστόσο, η απεικόνιση των πνευμόνων κρίνεται αναγκαία σε παιδιά με υψηλό και παρατεινόμενο πυρετό, χαμηλό κορεσμό οξυγόνου (<90%) και χρόνια καρδιοπνευμονική νόσο, όταν υπάρχουν ενδείξεις εισαγωγής στη ΜΕΘ λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας, και σε περιπτώσεις έντονης υποψίας για επιπλοκές, όπως ο πνευμοθώρακας.<sup>1</sup>

Οι αιματολογικές εξετάσεις στερούνται τόσο κλινικής όσο και προγνωστικής αξίας για την πλειοψηφία των ασθενών. Σε περιπτώσεις, όμως, υποψίας δευτεροπαθούς βακτηριακής λοίμωξης, η γενική αίματος και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) θεωρούνται απαραίτητες, ενώ ο έλεγχος των ηλεκτρολυτών συστήνεται όταν συνυπάρχουν σημεία αφυδάτωσης.<sup>9</sup> Τα αέρια αίματος βοηθούν στον χειρισμό ασθενών με σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια και επερχόμενη αναπνευστική ανεπάρκεια.<sup>9</sup>

#### 4. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Καμιά κλινική βαθμολογία, μέχρι σήμερα, δεν έχει την απαραίτητη εγκυρότητα ως προς την προγνωστική της αξία, έτσι ώστε να αποτελεί κριτήριο εισαγωγής στο νοσοκομείο.<sup>7,10</sup> Η απόφαση για την εισαγωγή ενός ασθενούς με βρογχολίτιδα πρέπει να εξαρτάται από επιδημιολογικούς και κλινικούς παράγοντες, όπως είναι η ηλικία, το βάρος γέννησης, τα υποκείμενα νοσήματα, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των γονέων, η αδυναμία σίτισης, η αναπνευστική συχνότητα, ο βαθμός αναπνευστικής δυσχέρειας και ο κορεσμός οξυγόνου.<sup>11,21,22</sup> Τα βρέφη ηλικίας <6 μηνών με βρογχολίτιδα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να χρειαστούν ιατρική παρέμβαση (χορήγηση οξυγόνου και υγρών) εντός των 5 πρώτων ημερών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, συγκριτικά με ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας.<sup>23</sup> Επίσης, σε μια πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παιδιών ηλικίας <2

ετών που νοσηλεύονταν για βρογχολίτιδα, βρέθηκε ότι το χαμηλό βάρος γέννησης (<2,265 g) και η ταχύπνοια (>70 αναπνοές/min) κατά την εισαγωγή σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τον αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής στη ΜΕΘ ή και με την ανάγκη μηχανικού αερισμού.<sup>24</sup> Τέλος, η παλμική οξυμετρία θεωρείται ένα χρήσιμο εργαλείο για την κλινική προσέγγιση της νόσου. Ωστόσο, επικρατεί η αντίληψη ότι η χρήση της οξυμετρίας οδήγησε στην αξιοσημείωτη αύξηση του αριθμού των εισαγωγών παιδιών με βρογχολίτιδα στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ η συνεχής καταγραφή του κορεσμού οξυγόνου σε νοσηλευόμενους ασθενείς φαίνεται να παρατείνει τη διάρκεια νοσηλείας.<sup>1,3</sup> Κατ' επέκταση, ο κορεσμός του οξυγόνου δεν θα πρέπει να είναι το μοναδικό κριτήριο που διαμορφώνει την απόφαση του παιδίατρο για το κατά πόσο ένα παιδί χρειάζεται να εισαχθεί στο νοσοκομείο ή μπορεί να εξέλθει από αυτό.<sup>25</sup>

#### 5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση της οξείας βρογχολίτιδας είναι κατ' αρχάς υποστηρικτική και περιλαμβάνει τη χορήγηση οξυγόνου και την ενυδάτωση του ασθενούς. Η συντηρητική και με όσο το δυνατόν λιγότερους χειρισμούς (minimal handling) προσέγγιση φαίνεται να ωφελεί περισσότερο την ηλικιακή ομάδα <3 μηνών.<sup>26,27</sup> Αντικρουόμενα παραμένουν τα συμπεράσματα αναφορικά με τους φαρμακευτικούς παράγοντες που έχουν επανειλημμένα δοκιμαστεί για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου. Μολονότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα διαδεδομένων στρατηγικών αντιμετώπισης,<sup>11</sup> και παρά τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες,<sup>1,2,17</sup> εξακολουθεί να γίνεται κατάχρηση φαρμάκων σε νοσηλευόμενους και μη ασθενείς.<sup>28</sup>

##### 5.1. Οξυγονοθεραπεία

Η χορήγηση οξυγόνου μέσω είτε ρινικού καθετήρα είτε μάσκας αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της υποστηρικτικής θεραπείας και έναν από τους καθοριστικούς παράγοντες για τη διάρκεια νοσηλείας ασθενών με βρογχολίτιδα.<sup>22</sup> Ενδείκνυται σε παιδιά με χαμηλή ένδειξη κορεσμού οξυγόνου (SpO<sub>2</sub>), με σκοπό την αποφυγή υποξαιμίας. Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τις τιμές SpO<sub>2</sub> που πρέπει να επιτυγχάνονται. Στη Μεγάλη Βρετανία, το οξυγόνο χορηγείται έτσι ώστε οι τιμές SpO<sub>2</sub> να είναι 92–95%, ενώ στις ΗΠΑ η AAP συστήνει το όριο SpO<sub>2</sub> να βρίσκεται στο 90% σε υγιή κατά τ' άλλα παιδιά.<sup>1</sup> Επιπρόσθετα, η προσεκτική απομάκρυνση των παχύρρευστων εκκρίσεων της ρινοφαρυγγικής οδού και η ύπτια θέση βελτιώνουν την οξυγόνωση των βρεφών.<sup>9</sup>

## 5.2. Χορήγηση υγρών και διατροφής

Η επαρκής ενυδάτωση αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της υποστηρικτικής αντιμετώπισης ασθενών με οξεία βρογχιολίτιδα. Η μετρίου και σοβαρού βαθμού αναπνευστική δυσχέρεια οδηγεί σε μειωμένη σίτιση, ενώ, παράλληλα, η ταχύπνοια (>60–70 αναπνοές/min) και ο πυρετός ευθύνονται για αυξημένη απώλεια υγρών. Τα συχνά μικρά γεύματα και ο θηλασμός συστήνονται σε βρέφη που παραμένουν κατ' οίκον. Ωστόσο, για ένα σημαντικό ποσοστό βρεφών που νοσηλεύονται, κρίνεται αναγκαία η χορήγηση υγρών μέσω της ενδοφλέβιας ή της ρινογαστρικής οδού. Η ενδοφλέβια οδός προτείνεται από την AAP και το πλεονέκτημά της είναι ο μειωμένος κίνδυνος εισρόφησης.<sup>1</sup> Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση υγρών μέσω της ρινογαστρικής οδού, μια μέθοδος που υιοθετείται από ολοένα και περισσότερες χώρες, υπερτερεί επειδή με αυτόν τον τρόπο φαίνεται να επιτυγχάνεται καλύτερη θερμοϊδική πρόσληψη, υπάρχει δυνατότητα χορήγησης του μητρικού γάλατος, αλλά και ο κίνδυνος υπερφόρτωσης του ασθενούς με υγρά είναι μικρότερος. Πρόσφατες μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με δυσκολία στη σίτιση μπορούν να δεχθούν υγρά με ασφάλεια μέσω και των δύο οδών, χωρίς να υπάρχει κάποια διαφορά ως προς την κλινική έκβαση της νόσου (διάρκεια χορήγησης οξυγόνου και νοσηλείας).<sup>29,30</sup>

Σε σοβαρές μορφές βρογχιολίτιδας απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή ως προς την ποσότητα και τη σύσταση των χορηγούμενων υγρών, επειδή υπάρχει ο κίνδυνος σοβαρής υπονατριάμιας στο πλαίσιο του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης.<sup>26</sup> Γι' αυτόν τον λόγο, συστήνεται η χορήγηση ισοτονικών διαλυμάτων με στόχο την κάλυψη του 70–80% των ημερήσιων αναγκών.<sup>31</sup>

## 5.3. Υπέρτονα διαλύματα φυσιολογικού ορού

Τα υπέρτονα διαλύματα φυσιολογικού ορού βρίσκονται ολοένα και περισσότερο στο επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος χάρη στους μηχανισμούς δράσης τους. Τα υπέρτονα διαλύματα θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην απομάκρυνση των αυξημένων εκκρίσεων βλέννης στους ασθενείς με βρογχιολίτιδα, επειδή η χορήγησή τους με νεφελοποίηση αλλάζει τη ροή του νερού στη στιβάδα του βλεννογόνου και επανενυδατώνει τις εκκρίσεις μέσω ωσμωτικής δράσης, μειώνει τη γλοιότητα της βλέννης και το οίδημα της υποβλεννογόνιας στιβάδας και, τέλος, βελτιώνει την κάθαρση μέσω της έκκρισης προσταγλανδινών, που με τη σειρά τους διεγείρουν τους κροσσούς των αεροφόρων οδών.<sup>32</sup>

Αν και τα συμπεράσματα που προκύπτουν από μεμονωμένες κλινικές δοκιμές παραμένουν αντικρουόμενα,

σε δύο μεγάλες πρόσφατες μετα-αναλύσεις τα υπέρτονα διαλύματα 3% αναδεικνύονται ως μια ασφαλής και δυνητικά αποτελεσματική θεραπεία.<sup>33,34</sup> Επιπρόσθετα, η τελευταία συστηματική ανασκόπηση έρχεται να συμφωνήσει με τις κατευθυντήριες οδηγίες της AAP αναφορικά με τη χρήση των υπέρτονων διαλυμάτων 3%, με σκοπό τη βελτίωση των κλινικών παραμέτρων και τη μείωση της διάρκειας νοσηλείας για βρέφη που αναμένεται να νοσηλευτούν για >72 ώρες.<sup>35</sup> Παρ' όλα αυτά, αμφισβητείται η οδηγία της AAP για τη νοσοκομειακή αποκλειστική χρήση, μιας και σε νεότερες κλινικές δοκιμές η χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων στα επείγοντα επιφέρει μείωση του αριθμού των εισαγωγών.<sup>35</sup>

## 5.4. Βρογχοδιασταλτικά φάρμακα

Η αλβουτερόλη και η σαλβουταμόλη είναι αγωνιστές ταχείας δράσης των  $\beta_2$ -υποδοχέων που προκαλούν διαστολή των βρόγχων και μειώνουν το οίδημα του βλεννογόνου των αεροφόρων οδών, βελτιώνοντας έτσι την οξυγόνωση των πνευμόνων και την αναπνοή. Σε μια από τις πλέον σημαντικές μετα-αναλύσεις αποδείχθηκε ότι, αν και η χορήγησή τους μπορεί να βελτιώσει κλινικές παραμέτρους σε παιδιά με πρώτο επεισόδιο βρογχιολίτιδας, τα αποτελέσματα είναι παροδικά.<sup>36</sup> Τα βρογχοδιασταλτικά δεν μειώνουν τη διάρκεια των συμπτωμάτων και τα ποσοστά εισαγωγής στο νοσοκομείο όταν χορηγούνται εξωνοσοκομειακά, δεν βελτιώνουν τον κορεσμό οξυγόνου και δεν επηρεάζουν τη διάρκεια νοσηλείας.<sup>36</sup> Λαμβάνοντας υπ' όψη, επίσης, το κόστος και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους, όπως ο τρόμος και η αύξηση του καρδιακού ρυθμού που επιβάλλουν επιπρόσθετο άγχος στους μικρούς ασθενείς,<sup>37</sup> η AAP στις τελευταίες οδηγίες του 2014 δεν συστήνει τη χρήση της αλβουτερόλης και της σαλβουταμόλης σε βρέφη και παιδιά με βρογχιολίτιδα.<sup>1</sup> Βέβαια, υπάρχει η θεωρία ότι τα βρογχοδιασταλτικά θα μπορούσαν να ωφελήσουν συγκεκριμένες υποομάδες, όπως για παράδειγμα τα παιδιά με ατομικό ιστορικό ατοπίας ή και συριγμού. Η επιβεβαίωση, όμως, της συγκεκριμένης θεωρίας απαιτεί τον μελλοντικό σχεδιασμό κατάλληλων κλινικών δοκιμών.

## 5.5. Επινεφρίνη

Η επινεφρίνη (αδρεναλίνη) θα μπορούσε να αποτελέσει μια επιπρόσθετη θεραπευτική επιλογή, αφού πρόκειται για έναν ακόμη αδρενεργικό παράγοντα που χορηγείται συνήθως με τη μορφή της ρακεμικής επινεφρίνης ως διάλυμα νεφελοποίησης, και δρα αγωνιστικά τόσο σε  $\alpha$ - όσο και σε  $\beta$ -υποδοχείς. Η επινεφρίνη εμφανίζεται να βελτιώνει άμεσα την κλινική εικόνα των ασθενών με οξεία βρογχιολίτιδα που αντιμετωπίζονται στα επείγοντα και να μειώνει τα ποσοστά των εισαγωγών στο νοσοκομείο.<sup>38,39</sup>

Ωστόσο, η κλινική βελτίωση είναι παροδική<sup>40</sup> και διαρκεί 2–24 ώρες από τη στιγμή της θεραπείας, ενώ η περίοδος αυτή μπορεί να παραταθεί έως και 7 ημέρες σε περίπτωση συγχορήγησης της επινεφρίνης με κορτικοστεροειδή.<sup>38,39</sup> Τέλος, σε μεμονωμένες μελέτες, η επινεφρίνη φαίνεται να υπερτερεί της σαλβουταμόλης,<sup>40</sup> όχι όμως και του φυσιολογικού ορού.<sup>27</sup>

## 5.6. Κορτικοστεροειδή

Είναι ευρέως γνωστό ότι τα κορτικοστεροειδή ενδείκνυται για νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος, όπως το άσθμα, και χορηγούνται είτε σε εισπνεόμενη μορφή είτε μέσω συστηματικής οδού. Αντίθετα, η χρήση τους στην οξεία βρογχολίτιδα είναι αμφιλεγόμενη. Η χορήγηση των κορτικοστεροειδών δεν φαίνεται να επηρεάζει θετικά την κλινική έκβαση της νόσου για νοσηλεύόμενα ή μη βρέφη.<sup>41</sup> Η συνδυασμένη, όμως, χορήγηση από του στόματος δεξαμεθαζόνης με εισπνεόμενη επινεφρίνη μπορεί να μειώσει τον αριθμό εισαγωγών στο νοσοκομείο και, πιο συγκεκριμένα, φαίνεται να προλαμβάνει μία εισαγωγή για κάθε 11 ασθενείς.<sup>42</sup> Η θετική αυτή επίδραση στην κλινική εικόνα μπορεί να διαρκεί έως και 7 ημέρες.<sup>43</sup>

## 5.7. Μη επεμβατικός και επεμβατικός αερισμός

### 5.7.1. Ρινικό CPAP (continuous positive airway pressure).

Το ρινικό CPAP είναι μια αρκετά διαδεδομένη, μη επεμβατική μέθοδος αερισμού, κατά την οποία εφαρμόζεται μια συνεχής θετική τελοεκπνευστική πίεση στην αυτόματη αναπνοή μέσω είτε ρινικού καθετήρα είτε μάσκας. Η μέση πίεση που εφαρμόζεται είναι 4–8 cmH<sub>2</sub>O, ενώ μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η ιδανική μέση πίεση για τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας στη βρογχολίτιδα είναι ίση με 7 cmH<sub>2</sub>O.<sup>44</sup> Τα κριτήρια εφαρμογής του δεν είναι ενιαία, αλλά συνήθως χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις άπνοιας, υψηλών αναγκών σε οξυγόνο, αύξησης της PaCO<sub>2</sub> και σοβαρού βαθμού αναπνευστικής δυσχέρειας.<sup>26</sup> Σε κάθε περίπτωση, η συγκεκριμένη μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε βρέφη με μέτρια και σοβαρή μορφή βρογχολίτιδας, αφού έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το έργο της αναπνοής και βελτιώνει την ανταλλαγή των αερίων στο επίπεδο των κυψελίδων.<sup>45</sup> Ωστόσο, δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη αν η έγκαιρη εφαρμογή της μειώνει την ανάγκη διασωλήνωσης και μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής.<sup>46</sup>

5.7.2. *High flow nasal cannula (HFNC)*. Μια δεύτερη, σχετικά νέα, μη επεμβατική μέθοδος υποστήριξης της αναπνευστικής λειτουργίας είναι η HFNC, η οποία διανέμει στον ασθενή μέσω ενός ρινικού σωλήνα ρυθμιζόμενης υψηλής ροής (≥2 L/min) μείγμα αέρα και θερμού, υγραποποιημένου

οξυγόνου πυκνότητας 24–45%.<sup>47</sup> Πρόκειται για μια καλά ανεκτή μέθοδο αερισμού που μειώνει το αναπνευστικό έργο και βελτιώνει βασικές αναπνευστικές παραμέτρους (συχνότητα αναπνοών, κορεσμός οξυγόνου) σε παιδιά με σοβαρές εκδηλώσεις βρογχολίτιδας,<sup>48–50</sup> με αποτέλεσμα να καθιερώνεται ολοένα και περισσότερο ως εναλλακτική επιλογή του ρινικού CPAP σε πολλές παιδιατρικές μονάδες και ΜΕΘ.<sup>51</sup> Μάλιστα, η HFNC εμφανίζεται καλύτερα ανεκτή από τους μικρούς ασθενείς σε σχέση με το ρινικό CPAP,<sup>52</sup> αλλά εξίσου αποτελεσματική. Επιπλέον, ως μέθοδος θεωρείται ανώτερη από εκείνη της χορήγησης οξυγόνου σε χαμηλή ροή (καλύτερες κλινικές βαθμολογίες, μειωμένη διάρκεια νοσηλείας).<sup>53</sup>

Αντίθετα, οι απόψεις διίστανται για το κατά πόσο η HFNC μπορεί να μειώσει την ανάγκη για μηχανικό αερισμό,<sup>54–56</sup> ενώ ερωτήματα προκύπτουν και σχετικά με την ασφάλεια εφαρμογής της. Παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες είναι μικρές και αναδρομικού τύπου, ενθαρρυντικά είναι τα συμπεράσματα που εξάγονται από δύο μεγάλες ανασκοπήσεις, οι οποίες επιβεβαιώνουν ότι η HFNC μειώνει την ανάγκη διασωλήνωσης και υποστήριξης της αναπνοής με μηχανικά μέσα έως και 20%.<sup>57,58</sup> Σε κάθε περίπτωση, όμως, η αδυναμία μέτρησης της πίεσης που παράγεται εντός του συστήματος χορήγησης του οξυγόνου σε υψηλή ροή αποτελεί μειονέκτημα, μιας και η υπερέκπτυξη των πνευμόνων μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό του πνευμονικού παρεγχύματος και σε σοβαρά σύνδρομα διαφυγής αέρα (πνευμοθώρακας, πνευμομεσοθώρακιο).<sup>51,59</sup>

### 5.7.3. Αναπνευστική ανεπάρκεια – μηχανικός αερισμός.

Η οξεία βρογχολίτιδα είναι μια από τις συχνότερες αιτίες οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας στη βρεφική ηλικία. Η εν λόγω κατάσταση είναι το αποτέλεσμα ενός συνδυασμού παραγόντων, όπως η αυξημένη αντίσταση στους αεραγωγούς, οι ατελεκτασίες στο επίπεδο των κυψελίδων, η κόπωση των αναπνευστικών μυών και, τέλος, η διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης, με αποτέλεσμα την υποξαιμία ή και την υπερκαπνία.<sup>60</sup> Ως παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης, η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, η μειωμένη σίτιση, η άπνοια, ο χαμηλός κορεσμός οξυγόνου και η έντονη αναπνευστική δυσχέρεια στην εισαγωγή.<sup>61</sup>

Η ασφάλεια και η θετική επίδραση στο αναπνευστικό έργο των δύο προαναφερθεισών μεθόδων μη επεμβατικού αερισμού, CPAP και HFNC, αποτελεί ένα ισχυρό επιχειρήματα της πρώιμης παρέμβασης και υποστήριξης της αναπνοής σε παιδιά με μέτριο βαθμού βρογχολίτιδα.<sup>46</sup> Στις περιπτώσεις στις οποίες δεν παρατηρείται κλινική βελτίωση ή διαπιστώνεται επιδείνωση με επερχόμενη αναπνευστική ανεπάρκεια, η υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας με μηχανικά

μέσα κρίνεται αναγκαία. Ο υποβοηθούμενος-ελεγχόμενος μηχανικός αερισμός (assisted-control mechanical ventilation) θεωρείται ο καταλληλότερος τύπος αερισμού που εφαρμόζεται στους μικρούς ασθενείς με βρογχιολίτιδα, στην αρχική φάση της αναπνευστικής ανεπάρκειας.<sup>46</sup>

## 5.8. Άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες

**5.8.1. Αντιβιοτικά.** Τα βρέφη με πυρετό χωρίς σαφή εστία έχουν 7% κίνδυνο βακτηριαιμίας, ενώ ένα βρέφος με διακριτό ιογενές σύνδρομο, όπως αυτό της βρογχιολίτιδας, έχει μόλις 1% κίνδυνο βακτηριακής λοίμωξης.<sup>62</sup> Παρ' όλα αυτά, η μικρή ηλικία των ασθενών, ο πυρετός και τα ακτινολογικά ευρήματα θεωρούνται τρεις από τους σημαντικότερους παράγοντες που ευθύνονται για την υπερβολική χορήγηση αντιβιοτικών στην οξεία βρογχιολίτιδα. Η χρήση αντιβιοτικών δεν έχει αποδειχθεί να επηρεάζει θετικά την κλινική έκβαση της νόσου<sup>63</sup> και, σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες, συστήνεται αποκλειστικά η εμπειρική τους χορήγηση σε ασθενείς με υποψία δευτεροπαθούς βακτηριακής λοίμωξης, αναπνευστική ανεπάρκεια και ανάγκη μηχανικού αερισμού.<sup>1</sup>

**5.8.2. Αντι-ιικοί παράγοντες.** Η ριμπαβιρίνη είναι ένα ανάλογο της γουανοσίνης που μπορεί να αναστέλλει τον αναδιπλασιασμό των DNA και RNA ιών. Πρόκειται για το μοναδικό διαθέσιμο αντι-ιικό φάρμακο, αποδεκτό από τον Οργανισμό Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA), το οποίο έχει δοκιμαστεί σε νοσηλευόμενα βρέφη με σοβαρές εκδηλώσεις RSV βρογχιολίτιδας. Ο κύκλος, όμως, ζωής του RSV μετά την αρχική μόλυνση επηρεάζει σημαντικά τις θεραπευτικές στρατηγικές.<sup>64</sup> Ο RSV αναπαράγεται και φθάνει στους πνεύμονες κατά τη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης του, η οποία διαρκεί 3–5 ημέρες. Τη στιγμή εμφάνισης των αρχικών συμπτωμάτων ο ιός έχει ήδη εξαφανιστεί. Αν η ριμπαβιρίνη χορηγηθεί σε αυτό το χρονικό σημείο, ουσιαστικά χορηγείται ένα ιοστατικό φάρμακο εναντίον ενός ιού που δεν υφίσταται πλέον στον οργανισμό, οπότε η θεραπεία όχι μόνο δεν είναι αποτελεσματική, αλλά μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως βρογχόσπασμο. Επιπρόσθετα, η ριμπαβιρίνη έχει τερατογόνο δράση και είναι ιδιαίτερα τοξική για τον μυελό των οστών.<sup>65</sup> Μολονότι παλαιότερες κλινικές δοκιμές σε μικρό αριθμό ασθενών ανέδειξαν μια ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου στη χρονική διάρκεια νοσηλείας και στα ποσοστά μηχανικού αερισμού,<sup>66</sup> σήμερα η μοναδική ένδειξη χορήγησής του (από το στόμα ή σε εισπνεόμενη μορφή) είναι η RSV λοίμωξη σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, στους οποίους η λανθάνουσα φάση διαρκεί αρκετούς μήνες.<sup>64,67</sup>

Ένας δεύτερος αντι-ιικός παράγοντας, ο GS-5806, έχει δοκιμαστεί κλινικά σε υγιείς ενήλικες που μολύνονται σκόπιμα από τον RSV στο πλαίσιο πειραματικής μελέτης.<sup>68</sup> Είναι ένα μόριο μικρού μεγέθους, το οποίο χορηγούμενο από το στόμα εμποδίζει την είσοδο του ιού στο κύτταρο-ξενιστή και με αυτόν τον τρόπο μειώνει τόσο το ιικό φορτίο του RSV όσο και τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι τουλάχιστον 30 ώρες και χορηγείται με ασφάλεια είτε εφ' άπαξ (300 mg) είτε σε ημερήσια βάση (μέχρι 75 mg/ημέρα) για 7 ημέρες. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η θεραπευτική μείωση του ιικού φορτίου θα μπορούσε να οδηγήσει σε αξιοσημείωτη βελτίωση της βαρύτητας των κλινικών εκδηλώσεων.

**5.8.3. Επιφανειοδραστικός παράγοντας (surfactant factor).** Αρκετές είναι οι ενδείξεις οι οποίες ενισχύουν τη θεωρία ότι σε πολλά βρέφη, κατά τ' άλλα υγιή, που νοσηλεύονται με σοβαρού βαθμού βρογχιολίτιδα και χρειάζονται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής τους, υπάρχει τόσο ποσοτική όσο και ποιοτική διαταραχή του επιφανειοδραστικού παράγοντα στους πνεύμονές τους.<sup>69</sup> Επομένως, η εξωγενής χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα μέσω της ενδοτραχειακής οδού θα μπορούσε να αποτελέσει μια δυνητικά πολλά υποσχόμενη θεραπεία. Υπάρχουν, μάλιστα, μεμονωμένες κλινικές δοκιμές που δείχνουν ότι η συγκεκριμένη θεραπεία μειώνει την ανάγκη μηχανικού αερισμού και τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ.<sup>40,70,71</sup> Ωστόσο, απαραίτητος κρίνεται ο σχεδιασμός επιπρόσθετων δοκιμών προκειμένου να γίνει ανάλυση της σχέσης κόστους-οφέλους και να προσδιοριστούν λεπτομερώς τα χαρακτηριστικά των ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν.

**5.8.4. Καφεΐνη.** Η αποτελεσματικότητα της κιτρικής καφεΐνης στην πρόληψη των επεισοδίων άπνοιας στα πρόωρα νεογνά είναι ευρέως αποδεκτή. Όσον, όμως, αφορά στη βρογχιολίτιδα, σε πρόσφατη μελέτη, η χορήγηση μιας μοναδικής δόσης καφεΐνης σε ασθενείς ηλικίας <4 μηνών που προσήλθαν στα επείγοντα λόγω άπνοιας δεν διαφοροποίησε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των απνοϊκών επεισοδίων σε σύγκριση με τα βρέφη που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo).<sup>72</sup>

**5.8.5. Ανταγωνιστές λευκοτριενίων.** Η οδός σύνθεσης των λευκοτριενίων έχει εμπλακεί στην παθογένεια της βρογχιολίτιδας. Ανταγωνιστές υποδοχέων των λευκοτριενίων, όπως η μοντελουκάστη, έχουν δοκιμαστεί σε ένα μικρό σχετικά αριθμό παιδιών με βρογχιολίτιδα. Τα αποτελέσματα των εν λόγω κλινικών δοκιμών παραμένουν αντικρουόμενα. Το μικρό μέγεθος και η σημαντική ετερογένεια των δειγμάτων που μελετήθηκαν δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων αναφορικά με την επίδραση

της μοντελουκάστης στην κλινική εικόνα και στην πορεία της νόσου.<sup>73</sup> Επί πλέον, ελλιπή είναι τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην πρόληψη του υποτροπιάζοντος μεταλοιμώδους συριγμού, μιας κλινικής οντότητας που θεωρείται ότι έχει ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου την RSV λοίμωξη<sup>74</sup> και ειδικότερα τη νοσηλεία για RSV βρογχιολίτιδα σε ηλικία <12 μηνών.<sup>75</sup>

### 5.9. Αναπνευστική φυσικοθεραπεία

Στη βρογχιολίτιδα, το οίδημα του βρογχικού επιθηλίου και η αυξημένη έκκριση βλέννης σε συνδυασμό με τον υπεραερισμό των πνευμόνων αυξάνουν τον κίνδυνο δημιουργίας τμηματικών ατελεκτασιών, σύνηθες εύρημα στην ακτινογραφία θώρακα. Για τον λόγο αυτόν, η αναπνευστική φυσικοθεραπεία θα μπορούσε να είναι μια ακόμη ενδιαφέρουσα θεραπευτική επιλογή. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τις κλινικές παραμέτρους (αναπνευστική συχνότητα) και την κλινική έκβαση της νόσου, ανεξάρτητα από την τεχνική που εφαρμόζεται (τεχνική επίκρουσης ή παθητικής εκπνοής).<sup>76,77</sup> Αξίζει, όμως, να αναφερθεί ότι σε μια μεμονωμένη μελέτη η τεχνική της παθητικής εκπνοής εμφανίζεται να μειώνει σημαντικά τη διάρκεια της οξυγονοθεραπείας σε νοσηλεύόμενα βρέφη με RSV βρογχιολίτιδα, χωρίς όμως επιπρόσθετα οφέλη.<sup>78</sup>

## 6. ΠΡΟΛΗΨΗ

Η έλλειψη των κατάλληλων θεραπευτικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση των σοβαρών μορφών βρογχιολίτιδας επιτείνει την ανάγκη σχεδιασμού αποτελεσματικών προληπτικών παρεμβάσεων, ιδιαίτερα για τις ομάδες υψηλού κινδύνου, εντός και εκτός του νοσοκομειακού περιβάλλοντος. Η πρόληψη της βρογχιολίτιδας στους παιδιατρικούς πληθυσμούς περιλαμβάνει κατ' αρχάς την περιβαλλοντική προφύλαξη, με σκοπό τον περιορισμό της μετάδοσης των αναπνευστικών λοιμώξεων και κατά δεύτερον, ειδικά για την RSV βρογχιολίτιδα, τη φαρμακευτική προφύλαξη με τη χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων σε παιδιά με παράγοντες κινδύνου. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει στην αγορά διαθέσιμο εμβόλιο έναντι του RSV.

### 6.1. Περιβαλλοντική προφύλαξη

Ο RSV όχι μόνο αποτελεί το συχνότερο αίτιο οξείας βρογχιολίτιδας, αλλά ενοχοποιείται και για το 3–13% των νοσοκομειακών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος στα παιδιά κατά τη διάρκεια της RSV περιόδου.<sup>5</sup> Η νοσοκομειακή RSV λοίμωξη χαρακτηρίζεται από πτωχή κλινική έκβαση, δηλαδή μεγάλη διάρκεια νοση-

λείας, ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και αυξημένη θνητότητα.<sup>79</sup> Ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νοσοκομειακής RSV λοίμωξης θεωρούνται η προωρότητα, η βρογχοπνευμονική δυσπλασία και η ηλικία <5 μηνών.<sup>79</sup> Η μετάδοση του ιού γίνεται πολύ εύκολα (5–25 άτομα μολύνονται από ένα)<sup>80</sup> και είναι κατά κύριο λόγο αερογενής, μέσω σταγονιδίων από εκκρίσεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, αλλά πραγματοποιείται και μέσω επαφής με μολυσμένα αντικείμενα και επιφάνειες (χέρια, παιχνίδια, ιατρικά εργαλεία). Ο RSV μπορεί να επιζήσει σε μολυσμένο δέρμα μέχρι 25 min και σε επιφάνειες έως 7 ώρες.<sup>5,9</sup>

Η περιβαλλοντική προφύλαξη σε νοσοκομειακό ή μη περιβάλλον μπορεί να επιτευχθεί με μια σειρά μέτρων που παρατίθενται στον πίνακα 2. Η συμμόρφωση με τα μέτρα υγιεινής των χεριών και των μολυσμένων επιφανειών έχει αναδειχθεί σε μια εύκολη, οικονομική και αρκετά αποτελεσματική στρατηγική πρόληψης της διασποράς των αναπνευστικών ιών, με το ποσοστό της νοσοκομειακής RSV λοίμωξης να έχει μειωθεί από 4,2 σε 0,6–1,1% στα παιδιά ηλικίας <2 ετών και από 34,8% σε 2,1–3,3% στα παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες.<sup>17</sup> Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός της αντισηψίας των χεριών και των επιφανειών με την απομόνωση των ασθενών με RSV λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε μια αξιοσημείωτη μείωση των νοσοκομειακών RSV λοιμώξεων κατά 39–67%.<sup>5</sup>

**Πίνακας 2.** Περιβαλλοντική προφύλαξη για την πρόληψη της βρογχιολίτιδας.<sup>17</sup>

#### Μέτρα για την περιβαλλοντική προφύλαξη

- Τακτικό πλύσιμο και αντισηψία των χεριών με αντιμικροβιακό σαπούνι ή και αλκοολούχο διάλυμα πριν και μετά από την επαφή με τον ασθενή, μετά την αφαίρεση γαντιών και μετά την επαφή με δυνητικά μολυσμένες επιφάνειες
- Απολύμανση στέρεων επιφανειών με τη χρήση νερού και αντισηπτικών, όπως αλκοολούχο διάλυμα ή υγρό με αντιμικροβιακούς παράγοντες
- Τακτική απολύμανση ιατρικού εξοπλισμού που έρχεται σε επαφή με τους ασθενείς (π.χ. στηθοσκόπια)
- Γάντια και λευκές ποδιές μίας χρήσης για το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό
- Δοκιμασία ταχείας ανίχνευσης (rapid test) για την ταυτοποίηση των νοσηλευόμενων ασθενών με RSV βρογχιολίτιδα και την απομόνωσή τους ή τον διαχωρισμό τους από τους RSV αρνητικούς ασθενείς
- Σε άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα συστήνεται να καλύπτουν τη μύτη και το στόμα τους με μάσκες, να πλένουν τα χέρια τους πριν από οποιαδήποτε επαφή, και να αποφεύγουν να μοιράζονται τα προσωπικά τους αντικείμενα με άλλα υγιή άτομα
- Περιορισμός των κοινωνικών επαφών για τα άτομα που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου, κατά την επιδημική περίοδο

## 6.2. Φαρμακευτική προφύλαξη

Η φαρμακευτική προφύλαξη αναφέρεται αποκλειστικά στη χορήγηση της παλιβιζουμάμπης (palivizumab), με στόχο την ανοσοπροφύλαξη των βρεφών που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου για σοβαρή RSV λοίμωξη. Πρόκειται για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG) ανθρώπινης προέλευσης, το οποίο παράγεται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA και προσφέρει παθητική ανοσία. Η παλιβιζουμάμπη μπορεί να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε μια πρωτεΐνη F που βρίσκεται στην επιφάνεια του RSV, εμποδίζοντας έτσι τη συγχώνευση της μεμβράνης του ιού με τη μεμβράνη των κυττάρων-στόχων, και ειδικότερα των κυττάρων των πνευμόνων.<sup>28</sup> Υπάρχει ένα ακόμη μονοκλωνικό αντίσωμα που μελετάται και ονομάζεται μοταβιζουμάμπη (motavizumab). Αν και η μοταβιζουμάμπη εμφανίζεται να είναι έως 100 φορές περισσότερο αποτελεσματική από την παλιβιζουμάμπη στις ήδη υπάρχουσες δοκιμές,<sup>81</sup> το φάρμακο δεν είναι ακόμη διαθέσιμο στο εμπόριο.

Η αποτελεσματικότητα και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλιβιζουμάμπης έχουν μελετηθεί σε πρόωρα βρέφη με ηλικία κύησης  $\leq 35$  εβδομάδων και χρονολογική ηλικία  $\leq 6$  μηνών, σε παιδιά με βρογχοπνευμονική δυσπλασία ηλικίας  $\leq 2$  ετών, καθώς και σε παιδιά με αιμοδυναμικά σημαντικές συγγενείς καρδιοπάθειες. Από πολυκεντρικές τυχαίοποιημένες μελέτες προκύπτει ότι η παλιβιζουμάμπη είναι ένα ασφαλές φάρμακο που μειώνει τα ποσοστά εισαγωγών στο νοσοκομείο κατά 39–67%<sup>5</sup> και τη διάρκεια νοσηλείας στους προαναφερθέντες ειδικούς παιδιατρικούς πληθυσμούς, ενώ σε βρέφη με ιστορικό προωρότητας και RSV λοίμωξης περιορίζει τον αριθμό επεισοδίων μεταλοιμώδους συριγμού μέχρι και 60%.<sup>82</sup> Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 20–30 ημέρες και έχει βρεθεί ότι η ενδομυϊκή χορήγηση μίας δόσης 15 mg/kg ανά μήνα επιτυγχάνει τη διατήρηση κατά μέσο όρο επαρκούς συγκέντρωσης αντισωμάτων για την πρόληψη της RSV λοίμωξης.

Η παλιβιζουμάμπη έγινε εμπορικά διαθέσιμη με την ονομασία Synagis® για πρώτη φορά τον Ιούνιο του 1998 από τον FDA με στόχο τη μείωση των λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού που προκαλούνται από τον RSV, σε παιδιά με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσου. Έκτοτε, η AAP έχει ανανεώσει τις κατευθυντήριες οδηγίες της για τη χρήση της παλιβιζουμάμπης τέσσερις φορές, δεδομένου ότι συνεχώς προκύπτουν νέα στοιχεία σχετικά με την εποχικότητα του RSV, την επίδραση της ηλικίας κύησης και άλλων παραγόντων κινδύνου στα ποσοστά νοσηλείας λόγω RSV αναπνευστικής λοίμωξης, τη θνησιμότητα των παιδιών που νοσηλεύονται με RSV λοίμωξη, τη φαρμακοκινητικότητα του φαρμάκου και τα ποσοστά ανοχής σε αυτό.<sup>83</sup>

Στις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της AAP,<sup>83</sup> η προφύλαξη με παλιβιζουμάμπη κατά το πρώτο έτος ζωής συστήνεται για βρέφη με ηλικία κύησης  $\leq 29$  εβδομάδων και για πρόωρα βρέφη με χρόνια πνευμονική νόσο (chronic lung disease of prematurity, CLD). Η CLD, που είναι γνωστή και ως βρογχοπνευμονική δυσπλασία (bronchopulmonary dysplasia, BPD), ορίζεται ως η γέννηση σε ηλικία κύησης  $\leq 32$  εβδομάδων και η ανάγκη χορήγησης οξυγόνου σε συγκέντρωση  $> 21\%$  για τουλάχιστον 28 ημέρες μετά τη γέννηση. Η προφύλαξη μπορεί να χορηγηθεί και σε συγκεκριμένα παιδιά  $< 12$  μηνών με αιμοδυναμικά σημαντική καρδιοπάθεια. Για παράδειγμα, βρέφη με μη κυανωτική καρδιοπάθεια υπό αγωγή για έλεγχο συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και βρέφη με καρδιοπάθεια όπου απαιτείται χειρουργική διόρθωση ή που επιπλέκεται με μέτρια ή σοβαρή πνευμονική υπέρταση. Η προφύλαξη δεν συστήνεται στο δεύτερο έτος της ζωής, με εξαίρεση τα παιδιά τα οποία έχουν CLD και εξακολουθούν να χρήζουν φαρμακευτικής υποστήριξης (οξυγόνο, χρόνια κορτικοστεροειδή, διουρητικά) κατά τη διάρκεια των 6 μηνών που προηγούνται της έναρξης της δεύτερης RSV περιόδου. Επί πλέον, σύμφωνα με την AAP, το ενδεχόμενο προφύλαξης με παλιβιζουμάμπη θα πρέπει να εξετάζεται για βρέφη με νευρομυϊκά νοσήματα ή άλλη συγγενή ανωμαλία που επηρεάζει την ικανότητα απομάκρυνσης των εκκρίσεων από τις ανώτερες αεροφόρες οδούς, καθώς και για παιδιά  $< 24$  μηνών με συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια εντός της επιδημικής RSV περιόδου. Ελλιπή είναι τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την ανάγκη προφύλαξης παιδιών με κυστική ίνωση ή σύνδρομο Down. Η παλιβιζουμάμπη μπορεί να χορηγείται σε πέντε το πολύ μηνιαίες δόσεις (15 mg/kg ανά δόση) κατά τη διάρκεια της RSV επιδημικής περιόδου (Νοέμβριος–Μάρτιος), ενώ για τα βρέφη που γεννώνται εντός της επιδημικής περιόδου απαιτούνται λιγότερες δόσεις. Η μηνιαία προφύλαξη θα πρέπει να διακόπτεται όταν ένα παιδί νοσηλεύεται για RSV λοίμωξη, επειδή η πιθανότητα μιας δεύτερης νοσηλείας εντός της ίδιας RSV περιόδου είναι  $< 0,5\%$ .

## 6.3. Εμβόλια έναντι του RSV

Τα τελευταία έτη καταβάλλονται συστηματικές προσπάθειες για την παραγωγή ενός ασφαλούς και αποτελεσματικού εμβολίου έναντι του RSV. Ωστόσο, αρκετές και σημαντικές είναι οι επιστημονικές προκλήσεις αναφορικά με την ασφάλεια του εμβολίου αλλά και πρακτικά ζητήματα, οι οποίες ευθύνονται για την αξιοσημείωτη επιβράδυνση της συγκεκριμένης διαδικασίας. Τα κυριότερα εμπόδια στην παραγωγή εμβολίου έναντι του RSV θεωρούνται η ανοσολογική ανωριμότητα των ομάδων με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής RSV λοίμωξης (προωρότητα, ανοσοανε-



πάρκεια, μικρή ηλικία), η ικανότητα του RSV να διαφεύγει από τους μηχανισμούς της φυσικής-μη ειδικής ανοσίας, η αδυναμία της χυμικής-ειδικής ανοσίας –που επάγεται από τον ιό– να προλαμβάνει την επαναλοίμωξη και η απουσία ενός ζωικού μοντέλου που θα μπορούσε να συμβάλλει στην κατανόηση της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στον RSV και στο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή.<sup>84-86</sup> Επιπρόσθετα, το ιστορικό των αποτυχημένων προσπαθειών αποτελεί ένα εξίσου σημαντικό εμπόδιο στον δρόμο για την παραγωγή ενός ασφαλούς εμβολίου. Πιο συγκεκριμένα, βρέφη και παιδιά που ανοσοποιήθηκαν έναντι του RSV με ένα αδρανοποιημένο εμβόλιο (formalin-inactivated RSV, FI-RSV) εμφάνισαν σοβαρή διεισδυτική αναπνευστική λοίμωξη μετά από φυσική μόλυνση από τον ιό. Τα CD4 T-κύτταρα έχουν ενοχοποιηθεί κυρίως για την παθολογική υπερβολική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>87</sup>

Παρόλα αυτά, ένα σημαντικό πλεονέκτημα θεωρείται το γεγονός ότι η παθητική χορήγηση εξουδερωτικών μονοκλωνικών αντισωμάτων, όπως η παλιβιζουμάμπη, προστατεύει αποτελεσματικά έναντι του RSV. Για το λόγο αυτόν, ο κύριος ανοσολογικός στόχος του εμβολίου θα πρέπει να είναι η παραγωγή ειδικών έναντι του ιού εξουδερωτικών αντισωμάτων, με τη σύγχρονη αποφυγή επαγωγής απάντησης από τα T-κύτταρα που συνδέονται με τη διεισδυτική νόσο.<sup>84</sup> Ελπιδοφόρα, πάντως, είναι τα συμπεράσματα τα οποία εξάγονται από τελευταίες κλινικές δοκιμές διαφόρων τύπων εμβολίων που χορηγούνται είτε μέσω της κλασικής οδού (ενδομυϊκά) είτε ενδορρινικά.<sup>13,88,89</sup> Τέλος, επειδή η RSV λοίμωξη περιορίζεται στο αναπνευστικό σύστημα, έχει προταθεί η δημιουργία ενός εμβολίου το οποίο θα μπορούσε να κατευθύνεται αποκλειστικά εναντίον του ανοσοποιητικού μηχανισμού του αναπνευστικού βλεννογόνου, με σκοπό την πλέον αποτελεσματική πρόληψη της επαναλοίμωξης.<sup>90</sup>

#### 6.4. Βιταμίνη D

Τα τελευταία έτη, ιδιαίτερο είναι το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας αναφορικά με την ενδεχόμενη σχέση της βιταμίνης D και της RSV λοίμωξης. Ερευνητές έρχονται να ενισχύσουν αυτό το ενδιαφέρον υποστηρίζοντας ότι βρέφη με ανεπάρκεια βιταμίνης D στη γέννηση έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης RSV λοίμωξης κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής<sup>91</sup> και ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D μειώνει τον κίνδυνο ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Κατ'επέκταση, η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D σε έγκυες γυναίκες και σε βρέφη θα μπορούσε να αποτελέσει μια ωφέλιμη στρατηγική πρόληψης των ιογενών λοιμώξεων που προκαλούν βρογχιολίτιδα.<sup>17</sup> Η προτεινόμενη ημερήσια

δόση είναι 400 IU για τα βρέφη και 600 IU για τα παιδιά ηλικίας >1 έτους. Ασφαλώς, χρειάζονται πολλά ακόμη στοιχεία έτσι ώστε να επιβεβαιωθεί ο θετικός ρόλος της βιταμίνης D στην πρόληψη της νόσου.

### 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οξεία βρογχιολίτιδα είναι μια κοινή πάθηση του αναπνευστικού συστήματος, την οποία καλείται να αντιμετωπίσει αρκετά συχνά ο παιδίατρος στην καθημερινή κλινική πράξη. Η οξεία βρογχιολίτιδα αποτελεί την πρώτη αιτία νοσηλείας στη βρεφική ηλικία, αλλά τα κριτήρια εισαγωγής στο νοσοκομείο εξακολουθούν να εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια σε παγκόσμιο επίπεδο. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει ολοένα και μεγαλύτερος αριθμός κλινικών δοκιμών και μετα-αναλύσεων με σκοπό την αξιολόγηση των ήδη υπάρχουσών, αλλά και νέων στρατηγικών αντιμετώπισης της νόσου. Η θεραπεία είναι γενικά υποστηρικτική, δεδομένου ότι για κανέναν από τους πλέον γνωστούς φαρμακευτικούς παράγοντες (βρογχοδιασταλτικά, επινεφρίνη, κορτικοστεροειδή) δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία που να επιβεβαιώνουν τη θετική του επιρροή στην κλινική έκβαση της νόσου. Η ριμπαβιρίνη είναι το μοναδικό, σήμερα, αντι-ϊικό φάρμακο, αλλά οι ενδείξεις χορήγησης είναι περιορισμένες εξαιτίας της τοξικότητάς της. Ενθαρρυντικά, όμως, είναι τα συμπεράσματα όσον αφορά στα υπέρτονα διαλύματα, τα οποία βρίσκονται ολοένα και περισσότερο στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος των κλινικών δοκιμών σε νοσηλευόμενα παιδιά με βρογχιολίτιδα. Επιπλέον, για τις σοβαρές μορφές της νόσου, η επεμβατική μέθοδος αερισμού HFNC αναδεικνύεται σε μια ασφαλή και αρκετά αποτελεσματική εναλλακτική επιλογή του CPAP, με βασικό στόχο την πρόληψη της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Ασφαλώς, απαραίτητος θεωρείται ο σχεδιασμός μελλοντικών κλινικών δοκιμών με δείγματα μεγαλύτερα σε μέγεθος και με μικρότερη ετερογένεια, καθώς και με πιο τυποποιημένες μεθόδους παρέμβασης και προσέγγισης (τυποποιημένες κλινικές βαθμολογίες, αυστηρά κριτήρια εισόδου και εξόδου από το νοσοκομείο), έτσι ώστε να προκύψουν ασφαλέστερα συμπεράσματα και να εντοπιστούν οι υποομάδες των ασθενών που μπορεί ενδεχομένως να ωφεληθούν από συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων. Κατά συνέπεια, η αδυναμία διαμόρφωσης μιας κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής σε συνδυασμό με την απουσία ενός ασφαλούς και αποτελεσματικού εμβολίου καθιστούν επιτακτική την καθιέρωση, αλλά και τη διαρκή ανανέωση ενιαίων κατευθυντήριων οδηγιών για την πρόληψη της νόσου, με ιδιαίτερη έμφαση στην ανοσοπροφύλαξη των ατόμων που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου.

## ABSTRACT

## Current views on the treatment and prevention of acute bronchiolitis in children

M. LIASKA, K. TSOUMAKAS

*Pediatric Clinic, Department of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, "P. and A. Kyriakou" General Children's Hospital, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2017, 34(5):592–604*

Acute bronchiolitis is a common, well-studied, clinical entity characterized by significant morbidity in infants and young children. Its diagnosis is based primarily on the clinical picture and indications for the use of other diagnostic tools are minimal. Although this is usually a mild, self-limited disease, it is the leading cause of hospitalization during infancy. The significant morbidity of the disease and its economic impact in all developed countries has led to a large number of clinical trials and meta-analyses in the search for a safe and effective therapeutic strategy, in spite of which the role of pharmacological treatment remains controversial. The treatment of bronchiolitis is mainly supportive, focusing on the prevention of dehydration, hypoxia and respiratory failure. Pharmacological agents, including bronchodilators, corticosteroids and antibiotics, continue to be administered inappropriately, despite insufficient evidence of any positive effect on the clinical outcome of the disease. Currently, ribavirin is the unique available antiviral medication, but its side effects and toxicity limit its use. Positive conclusions have been reported regarding new treatment options, including hypertonic solutions and the non-invasive method of delivering oxygen at high flow, the high flow nasal cannula (HFNC). The failure, to date, of vaccine production against the respiratory syncytial virus (RSV), which is associated with the most severe clinical manifestations of the disease, makes it imperative to design effective preventive interventions, especially for high-risk groups. Although there has been remarkable progress in the efforts to produce a safe and effective vaccine, there are many obstacles on the road to achieving this goal.

**Key words:** Acute bronchiolitis, Children, Prevention, Treatment

## Βιβλιογραφία

1. RALSTON SL, LIEBERTHAL AS, MEISSNER HC, ALVERSON BK, BAILEY JE, GADOMSKI AM ET AL. Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014, 134:e1474–e1502
2. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Bronchiolitis: Diagnosis and management of bronchiolitis in children*. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), NICE guideline, No 9. NICE, London, 2015
3. WAINWRIGHT C. Acute viral bronchiolitis in children – a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev* 2010, 11:39–45
4. MILLER EK, GEBRETSADIK T, CARROLL KN, DUPONT WD, MOHAMED YA, MORIN LL ET AL. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J* 2013, 32:950–955
5. DRYSDALE SB, GREEN CA, SANDE CJ. Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016, 3:63–71
6. HERVÁS D, REINA J, YAÑEZ A, DEL VALLE JM, FIGUEROLA J, HERVÁS JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: Differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012, 31:1975–1981
7. MEISSNER HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med* 2016, 374:1793–1794
8. NICOLAI A, FERRARA M, SCHIAVARELLO C, GENTILE F, GRANDE ME, ALESSANDRONI C ET AL. Viral bronchiolitis in children: A common condition with few therapeutic options. *Early Hum Dev* 2013, 89(Suppl 3):S7–S11
9. ØYMAR K, SKJERVEN HO, MIKALSEN IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014, 3:22–23
10. LIN JA, MADIKIANS A. From bronchiolitis guideline to practice: A critical care perspective. *World J Crit Care Med* 2015, 4:152–158
11. CAFFARELLI C, SANTAMARIA F, CESARI S, SCIORIO E, POVESI-DASCOLA C, BERNASCONI S. Advances in pediatrics in 2014: Current practices and challenges in allergy, gastroenterology, infectious diseases, neonatology, nutrition, oncology and respiratory tract illnesses. *Ital J Pediatr* 2015, 41:84
12. CHOI J, LEE GL. Common pediatric respiratory emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 2012, 30:529–563
13. GREEN CA, YEATES D, GOLDACRE A, SANDE C, PARSLow RC, McSHANE P ET AL. Admission to hospital for bronchiolitis in England: Trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child* 2016, 101:140–146
14. ALVAREZ AE, MARSON FA, BERTUZZO CS, ARNS CW, RIBEIRO JD. Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. *J Pediatr (Rio J)* 2013, 89:531–543

15. SALA KA, MOORE A, DESAI S, WELCH K, BHANDARI S, CARROLL CL. Factors associated with disease severity in children with bronchiolitis. *J Asthma* 2015, 52:268–272
16. MULET JF, RODRÍGUEZ DE TORRES BO. Viral induced bronchiolitis and genetics. *An Pediatr (Barc)* 2010, 73:159–161
17. BARALDI E, LANARI M, MANZONI P, ROSSI GA, VANDINI S, RIMINI A ET AL. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr* 2014, 40:65
18. JOHNSON LW, ROBLES J, HUDGINS A, OSBURN S, MARTIN D, THOMPSON A. Management of bronchiolitis in the emergency department: Impact of evidence-based guidelines? *Pediatrics* 2013, 131(Suppl 1):S103–S109
19. RICART S, MARCOS MA, SARDA M, ANTON A, MUÑOZ-ALMAGRO C, PUMAROLA T ET AL. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol* 2013, 48:456–463
20. FERRONATO ÂE, GILIO AE, FERRARO AA, PAULIS MD, VIEIRA SE. Etiological diagnosis reduces the use of antibiotics in infants with bronchiolitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2012, 67:1001–1006
21. DESTINO L, WEISGERBER MC, SOUNG P, BAKALARSKI D, YAN K, REHBORG R ET AL. Validity of respiratory scores in bronchiolitis. *Hosp Pediatr* 2012, 2:202–209
22. EBER E. Treatment of acute viral bronchiolitis. *Open Microbiol J* 2011, 5:159–164
23. PRUIKKONEN H, UHARI M, DUNDER T, POKKA T, RENKO M. Infants under 6 months with bronchiolitis are most likely to need major medical interventions in the 5 days after onset. *Acta Paediatr* 2014, 103:1089–1093
24. HASEGAWA K, PATE BM, MANSBACH JM, MACIAS CG, FISHER ES, PIEDRA PA ET AL. Risk factors for requiring intensive care among children admitted to ward with bronchiolitis. *Acad Pediatr* 2015, 15:77–81
25. SCHUH S, FREEDMAN S, COATES A, ALLEN U, PARKIN PC, STEPHENS D ET AL. Effect of oximetry on hospitalization in bronchiolitis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014, 312:712–718
26. NAGAKUMAR P, DOULL I. Current therapy for bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2012, 97:827–830
27. SKJERVEN HO, HUNDERI JO, BRÜGMANN-PIEPER SK, BRUN AC, ENGEN H, ESKEDAL L ET AL. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2013, 368:2286–2293
28. SCHROEDER AR, MANSBACH JM. Recent evidence on the management of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr* 2014, 26:328–333
29. KUGELMAN A, RAIBIN K, DABBAH H, CHISTYAKOV I, SRUGO I, EVEN L ET AL. Intravenous fluids versus gastric-tube feeding in hospitalized infants with viral bronchiolitis: A randomized, prospective pilot study. *J Pediatr* 2013, 162:640–642.e1
30. OAKLEY E, BORLAND M, NEUTZE J, ACWORTH J, KRIESER D, DALZIEL S ET AL. Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: A randomised trial. *Lancet Respir Med* 2013, 1:113–120
31. WANG J, XU E, XIAO Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: A meta-analysis. *Pediatrics* 2014, 133:105–113
32. FLORES-GONZÁLEZ JC, MATAMALA-MORILLO MA, RODRÍGUEZ-CAMPOY P, PÉREZ-GUERRERO JJ, SERRANO-MOYANO B, COMINO-VAZQUEZ P ET AL. Epinephrine improves the efficacy of nebulized hypertonic saline in moderate bronchiolitis: A randomised clinical trial. *PLoS One* 2015, 10:e0142847
33. CHEN YJ, LEE WL, WANG CM, CHOU HH. Nebulized hypertonic saline treatment reduces both rate and duration of hospitalization for acute bronchiolitis in infants: An updated meta-analysis. *Pediatr Neonatol* 2014, 55:431–438
34. ZHANG L, MENDOZA-SASSI RA, KLASSEN TP, WAINWRIGHT C. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: A systematic review. *Pediatrics* 2015, 136:687–701
35. BARON J, EL-CHAAR G. Hypertonic saline for the treatment of bronchiolitis in infants and young children: A critical review of the literature. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016, 21:7–26
36. GADOMSKI AM, SCRIBANI MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 6:CD001266
37. MUKHERJEE S, RUTTER K, WATSON L, EISENHUT M. Adverse effects of bronchodilators in infants with bronchiolitis. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015, 20:70–71
38. HARTLING L, BIALY LM, VANDERMEER B, TJOSVOLD L, JOHNSON DW, PLINT AC ET AL. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 6:CD003123
39. HARTLING L, FERNANDES RM, BIALY L, MILNE A, JOHNSON D, PLINT A ET AL. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2011, 342:d1714
40. CASTRO-RODRIGUEZ JA, RODRIGUEZ-MARTINEZ CE, SOSSA-BRICEÑO MP. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatr Respir Rev* 2015, 16:267–275
41. FERNANDES RM, HARTLING L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *JAMA* 2014, 311:87–88
42. JENDI MR, SCOTT QO, SMAGA SA. Help Desk Answers: Do corticosteroids reduce bronchiolitis hospitalizations? *J Fam Pract* 2016, 65:348–357
43. PLINT AC, JOHNSON DW, PATEL H, WIEBE N, CORRELL R, BRANT R ET AL. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009, 360:2079–2089
44. ESSOURI S, DURAND P, CHEVRET L, BALU L, DEVICTOR D, FAUROUX B ET AL. Optimal level of nasal continuous positive airway pressure in severe viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2011, 37:2002–2007
45. LAZNER MR, BASU AP, KLONIN H. Non-invasive ventilation for severe bronchiolitis: Analysis and evidence. *Pediatr Pulmonol* 2012, 47:909–916
46. DONLAN M, FONTELA PS, PULIGANDLA PS. Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in acute viral bronchiolitis: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2011, 46:736–746
47. HAQ I, GOPALAKAJE S, FENTON AC, McKEAN MC, J O'BRIEN C, BRODLIE M. The evidence for high flow nasal cannula devices in infants. *Paediatr Respir Rev* 2014, 15:124–134
48. BRESSAN S, BALZANI M, KRAUSS B, PETTENAZZO A, ZANCONATO S, BARALDI E. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: A pilot study. *Eur J Pediatr* 2013, 172:1649–1656
49. MILÉSI C, BALEINE J, MATECKI S, DURAND S, COMBES C, NOVAIS AR ET AL. Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care*

- Med* 2013, 39:1088–1094
50. PHAM TM, O'MALLEY L, MAYFIELD S, MARTIN S, SCHIBLER A. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2015, 50:713–720
  51. MARDEGAN V, PRIANTE E, LOLLI E, LAGO P, BARALDI E. Heated, humidified high-flow nasal cannulae as a form of noninvasive respiratory support for preterm infants and children with acute respiratory failure. *Am J Perinatol* 2016, 33:1058–1061
  52. KLINGENBERG C, PETTERSEN M, HANSEN EA, GUSTAVSEN LJ, DAHL IA, LEKNESUND A ET AL. Patient comfort during treatment with heated humidified high flow nasal cannulae versus nasal continuous positive airway pressure: A randomised crossover trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014, 99:F134–F137
  53. MILANI GP, PLEBANI AM, ARTURI E, BRUSA D, ESPOSITO S, DELL'ERA L ET AL. Using a high-flow nasal cannula provided superior results to low-flow oxygen delivery in moderate to severe bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2016, 105:e368–e372
  54. KALLAPPA C, HUFTON M, MILLEN G, NINAN TK. Use of high flow nasal cannula oxygen (HFNCO) in infants with bronchiolitis on a paediatric ward: A 3-year experience. *Arch Dis Child* 2014, 99:790–791
  55. MIKALSEN IB, DAVIS P, ØYMAR K. High flow nasal cannula in children: A literature review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016, 24:93
  56. WING R, JAMES C, MARANDA LS, ARMSBY CC. Use of high-flow nasal cannula support in the emergency department reduces the need for intubation in pediatric acute respiratory insufficiency. *Pediatr Emerg Care* 2012, 28:1117–1123
  57. LEE JH, REHDER KJ, WILLIFORD L, CHEIFETZ IM, TURNER DA. Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: A critical review of the literature. *Intensive Care Med* 2013, 39:247–257
  58. SCHIBLER A, PHAM TM, DUNSTER KR, FOSTER K, BARLOW A, GIBBONS K ET AL. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med* 2011, 37:847–852
  59. HEGDE S, PRODHAN P. Serious air leak syndrome complicating high-flow nasal cannula therapy: A report of 3 cases. *Pediatrics* 2013, 131:e939–e944
  60. SINHA IP, McBRIDE AK, SMITH R, FERNANDES RM. CPAP and high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis. *Chest* 2015, 148:810–823
  61. MANSBACH JM, PIEDRA PA, STEVENSON MD, SULLIVAN AF, FORGEY TF, CLARK S ET AL. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics* 2012, 130:e492–e500
  62. SPURLING GK, DOUST J, DEL MAR CB, ERIKSSON L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 6:CD005189
  63. FARLEY R, SPURLING GK, ERIKSSON L, DEL MAR CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 10:CD005189
  64. PIEDIMONTE G. RSV infections: State of the art. *Cleve Clin J Med* 2015, 82(Suppl 1):S13–S18
  65. TURNER TL, KOPP BT, PAUL G, LANDGRAVE LC, HAYES D Jr, THOMPSON R. Respiratory syncytial virus: Current and emerging treatment options. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014, 6:217–225
  66. VENTRE K, RANDOLPH AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 1:CD000181
  67. MARCELIN JR, WILSON JW, RAZONABLE RR; MAYO CLINIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY AND TRANSPLANT INFECTIOUS DISEASES SERVICES. Oral ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infections in moderately to severely immunocompromised patients. *Transpl Infect Dis* 2014, 16:242–250
  68. DEVINCENZO JP, WHITLEY RJ, MACKMAN RL, SCAGLIONI-WEINLICH C, HARRISON L, FARRELL E ET AL. Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med* 2014, 371:711–722
  69. HARTMANN F, FIORI HH, RAMOS GARCIA PC, PIVA J, FIORI RM. Surfactant deficiency in infants with severe acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2014, 164:1432–1435
  70. JAT KR, CHAWLA D. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 8:CD009194
  71. STANNARD D. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Crit Care Nurse* 2013, 33:74–76
  72. ALANSARI K, TOAIMAH FH, KHALAFALLA H, EL TATAWY LA, DAVIDSON BL, AHMED W. Caffeine for the treatment of apnea in bronchiolitis: A randomized trial. *J Pediatr* 2016, 177:204–211.e3
  73. LIU F, OUYANG J, SHARMA AN, LIU S, YANG B, XIONG W ET AL. Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 3:CD010636
  74. PENG WS, CHEN X, YANG XY, LIU EM. Systematic review of montelukast's efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 2014, 25:143–150
  75. ZOMER-KOOIJKER K, VAN DER ENT CK, ERMERS MJ, UITERWAAL CS, ROVERS MM, BONT LJ ET AL. Increased risk of wheeze and decreased lung function after respiratory syncytial virus infection. *PLoS One* 2014, 9:e87162
  76. ROCHAT I, LEIS P, BOUCHARDY M, OBERLI C, SOURIAL H, FRIEDLI-BURRI M ET AL. Chest physiotherapy using passive expiratory techniques does not reduce bronchiolitis severity: A randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2012, 171:457–462
  77. ROQUÉ I FIGULS M, GINÉ-GARRIGA M, GRANADOS RUGELES C, PERROTTA C, VILARÓ J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 2:CD004873
  78. SÁNCHEZ BAYLE M, MARTÍN MARTÍN R, CANO FERNÁNDEZ J, MARTÍNEZ SÁNCHEZ G, GÓMEZ MARTÍN J, YEP CHULLEN G ET AL. Chest physiotherapy and bronchiolitis in the hospitalised infant. Double-blind clinical trial. *An Pediatr (Barc)* 2012, 77:5–11
  79. SIMON A, MÜLLER A, KHURANA K, ENGELHART S, EXNER M, SCHILDGEN O ET AL. Nosocomial infection: A risk factor for a complicated course in children with respiratory syncytial virus infection – results from a prospective multicenter German surveillance study. *Int J Hyg Environ Health* 2008, 211:241–250
  80. KINYANJUI TM, HOUSE TA, KITI MC, CANE PA, NOKES DJ, MEDLEY GF. Vaccine induced herd immunity for control of respiratory syncytial virus disease in a low-income country setting. *PLoS One* 2015, 10:e0138018
  81. O'BRIEN KL, CHANDRAN A, WEATHERHOLTZ R, JAFRI HS, GRIFFIN MP, BELLAMY T ET AL. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native Ameri-

- can infants: A phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015, 15:1398–1408
82. BLANKEN MO, ROVERS MM, MOLENAAR JM, WINKLER-SEINSTRAL PL, MEIJER A, KIMPEN JL ET AL. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013, 368:1791–1799
83. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS BRONCHIOLITIS GUIDELINES COMMITTEE. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014, 134:415–420
84. GRAHAM BS. Biological challenges and technological opportunities for respiratory syncytial virus vaccine development. *Immunol Rev* 2011, 239:149–166
85. KIM JY, CHANG J. In hot pursuit of the first vaccine against respiratory syncytial virus. *Yonsei Med J* 2016, 57:809–816
86. JORQUERA PA, ANDERSON L, TRIPP RA. Understanding respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development and aspects of disease pathogenesis. *Expert Rev Vaccines* 2016, 15:173–187
87. KNUDSON CJ, HARTWIG SM, MEYERHOLZ DK, VARGA SM. RSV vaccine-enhanced disease is orchestrated by the combined actions of distinct CD4 T cell subsets. *PLoS Pathog* 2015, 11:e1004757
88. GLENN GM, SMITH G, FRIES L, RAGHUNANDAN R, LU H, ZHOU B ET AL. Safety and immunogenicity of a Sf9 insect cell-derived respiratory syncytial virus fusion protein nanoparticle vaccine. *Vaccine* 2013, 31:524–532
89. KIM KH, LEE YT, HWANG HS, KWON YM, KIM MC, KO EJ ET AL. Virus-like particle vaccine containing the F protein of respiratory syncytial virus confers protection without pulmonary disease by modulating specific subsets of dendritic cells and effector T cells. *J Virol* 2015, 89:11692–11705
90. YANG K, VARGA SM. Mucosal vaccines against respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol* 2014, 6:78–84
91. BELDERBOS ME, HOUBEN ML, WILBRINK B, LENTJES E, BLOEMEN EM, KIMPEN JL ET AL. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011, 127:e1513–e1520

*Corresponding author:*

M. Liaska, 77 Terpsitheas street, GR-153 41 Aghia Paraskevi, Greece  
e-mail: mar4gi83@hotmail.com

---