



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

**e Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (VI):
pronóstico en la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia
científica** ☆

**C. Ochoa Sangrador^{a,*}, J. González de Dios^b y Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADO
(BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación)** ♦

^aServicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España

^bServicio de Pediatría, Departamento de Pediatría, Hospital de Torrevieja, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España

Recibido el 19 de diciembre de 2009; aceptado el 21 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 20 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Bronquiolitis;
Pronóstico;
Escala de valoración
de síntomas;
Revisión sistemática

Resumen

Presentamos una revisión de la evidencia sobre pronóstico de la bronquiolitis aguda, factores de riesgo de formas graves, escalas de valoración de síntomas o gravedad y riesgo de asma postbronquiolitis. En pacientes ingresados son factores de riesgo documentados de estancias prolongadas o ingreso en UCIP: la displasia broncopulmonar y/o enfermedad pulmonar crónica, la prematuridad, las cardiopatías congénitas y la edad menor de 3 meses. Otros factores de riesgo menos documentados son la exposición a tabaco, el antecedente de ventilación mecánica neonatal, la lactancia materna de menos de 4 meses, la coinfección vírica y otras enfermedades crónicas. Son marcadores de gravedad: el aspecto tóxico, la taquipnea, la hipoxia, la presencia de atelectasia o infiltrado en la radiografía de tórax, el trabajo respiratorio aumentado, los signos de deshidratación, la taquicardia y la fiebre. Aunque existen diversos modelos predictivos de gravedad, ninguno ha mostrado suficiente validez predictiva como para recomendar su uso en la práctica clínica. Contamos con diversas escalas de valoración de síntomas o gravedad, ninguna ha demostrado ser más válida o precisa como para recomendar su aplicación preferente en la práctica clínica. Parece existir una consistente y fuerte asociación entre ingreso por

☆ Avalado por la Asociación Española de Pediatría (AEP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP), Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP), Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP), Sociedad Española de Neonatología (SEN) y Sociedad Española de Cardiología Pediátrica (SECPC).

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cochoas@meditex.es (C. Ochoa Sangrador).

♦ El listado de miembros de Grupo Revisor especificados se presenta en el anexo 1.

KEYWORDS

Viral bronchiolitis;
Prognosis;
Severity of illness
index;
Systematic review

bronquiolitis y episodios de sibilantes recurrentes en los primeros 5 años de vida. Sin embargo, no está claro si en años posteriores dicha asociación se prolonga, existiendo información discordante sobre la asociación entre bronquiolitis y asma.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Consensus conference on acute bronchiolitis (VI): prognosis of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence

Abstract

We present a review of the evidence on prognosis of acute bronchiolitis, risk factors for severe forms, symptom or severity scores and risk of post-bronchiolitis asthma. Documented risk factors of long stay or PICU admission in hospitalized patients are: bronchopulmonary dysplasia and/or chronic lung disease, prematurity, congenital heart disease and age less than 3 months. Other less well documented risk factors are: tobacco exposure, history of neonatal mechanical ventilation, breastfeeding for less than 4 months, viral co-infection and other chronic diseases. There are several markers of severity: toxic appearance, tachypnea, hypoxia, atelectasis or infiltrate on chest radiograph, increased breathing effort, signs of dehydration, tachycardia and fever. Although we have some predictive models of severity, none has shown sufficient predictive validity to recommend its use in clinical practice. While there are different symptom or severity scores, none has proven to be valid or accurate enough to recommend their preferable application in clinical practice. There seems to be a consistent and strong association between admission due to bronchiolitis and recurrent episodes of wheezing in the first five years of life. However it is unclear whether this association continues in subsequent years, as there are discordant data on the association between bronchiolitis and asthma.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Presentamos una revisión de la evidencia sobre pronóstico de la bronquiolitis aguda: factores de riesgo de formas graves, escalas de valoración de síntomas o gravedad y riesgo de asma postbronquiolitis. Esta revisión forma parte de la documentación elaborada para la «Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda», en el que se sustenta el estudio de idoneidad del proyecto titulado «Variabilidad e idoneidad del manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis aguda» (estudio «aBREVIADO»: BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). La metodología de la revisión ha sido publicada en un artículo previo de esta serie¹.

Introducción

La bronquiolitis aguda (BA) es la principal causa de ingreso por infección respiratoria aguda (IRA) de vías bajas en el niño menor de 2 años. Es una entidad respiratoria de diagnóstico clínico, que se presenta habitualmente con rinitis, dificultad respiratoria, tos, rechazo de alimentación, irritabilidad y, en lactantes muy pequeños, apneas. Estos hallazgos clínicos, junto con la existencia de sibilantes y/o crepitantes en la auscultación, permiten realizar el diagnóstico. La BA tiene lugar en lactantes menores de 2 años, más frecuentemente entre los 3–6 meses de vida, en asociación con epidemias de infecciones virales en los meses de otoño e invierno, principalmente por el virus respiratorio sincitial (VRS).

La carga de la enfermedad es importante. La mayoría de los lactantes se infectan por el VRS en los primeros años de vida, aunque solo una parte de ellos presentan síntomas de BA. La mayoría de los casos son autolimitados, persistiendo los síntomas entre 3–7 días, pudiendo ser manejados en su domicilio con medidas sintomáticas. El ingreso hospitalario suele estar motivado por la necesidad de recibir cuidados como la administración de oxígeno suplementario, la aspiración de secreciones o la alimentación enteral o parenteral. Excepcionalmente los pacientes con BA pueden presentar fallo respiratorio y precisar asistencia respiratoria. En función del nivel de cuidados que requiera el paciente podemos clasificar las BA como leves (manejo ambulatorio), moderadas (precisan hospitalización) o graves (presentan fallo respiratorio que requiere ventilación asistida).

Los niños de menor edad y los que tienen problemas médicos previos (prematuridad, cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar, etc.) son más susceptibles de tener enfermedad grave y mayor riesgo de ingreso hospitalario o asistencia respiratoria. La identificación de factores de riesgo o marcadores clínicos de gravedad puede resultar útil en la toma de decisiones médicas, fundamentalmente para la indicación o no de ingreso hospitalario, pero también para la selección de pacientes susceptibles de la realización de pruebas diagnósticas o la instauración de procedimientos terapéuticos. En los últimos años ha surgido un especial interés por

identificar factores de riesgo de BA grave, en relación con la disponibilidad de intervenciones preventivas de alto coste (anticuerpos monoclonales frente al VRS), para las que se propone un uso restringido.

La decisión de ingresar o no a un paciente con BA tiene un carácter multifactorial. En ella influyen factores como la comorbilidad previa, el grado de afectación del paciente y las condiciones sociofamiliares. No obstante, la decisión de ingreso está sujeta a una gran variabilidad, no correlacionándose siempre con la gravedad del paciente. Algo parecido nos puede ocurrir con la duración de la estancia hospitalaria. Sin embargo, la necesidad de ventilación mecánica (VM) podría ser un indicador más robusto de gravedad.

Por otra parte, existen distintas variables clínicas asociadas a gravedad, algunas de ellas aceptablemente precisas que pueden ser empleadas para clasificar el nivel de afectación de los pacientes, indicar o no su ingreso o la instauración de determinados procedimientos diagnósticos o terapéuticos. La consideración de estas variables, tanto de forma aislada como integradas en escalas clínicas o modelos predictivos, pueden facilitar la toma de decisiones del paciente con BA, siempre y cuando, demuestren su utilidad clínica.

En cuanto a la evolución de los pacientes con BA, se ha observado que un importante porcentaje de ellos presentan síntomas respiratorios recurrentes en los años que siguen a la infección. Este hallazgo se ha documentado fundamentalmente en pacientes hospitalizados, tanto con BA en general, como con BA o IRA bajas producidas por VRS u otros virus. Se ha sugerido que la BA podría originar una hiperreactividad bronquial, que se manifestaría posteriormente en forma de sibilantes recurrentes. La trascendencia clínica de este potencial riesgo sería elevada, si tenemos en cuenta la alta frecuencia de la BA.

Existe un debate sobre si el daño primario lo produce la infección pulmonar aguda o es solo la manifestación de una predisposición genética o ambiental a morbilidad respiratoria previamente existente. En este debate tiene especial importancia el hecho de que la exposición habitualmente valorada en los estudios epidemiológicos sea el ingreso hospitalario. El ingreso en el curso de la BA puede ser interpretado como un indicador de una mayor gravedad de la infección aguda (en cuyo caso sería una exposición) o como la expresión de una predisposición previa a problemas respiratorios (en cuyo caso sería un efecto). Resulta, por lo tanto, complejo diferenciar ambos fenómenos, especialmente cuando los estudios se inician en el episodio de hospitalización.

Se ha propuesto que el VRS podría desempeñar un papel propio en el desarrollo de asma, bien de forma directa o bien desencadenando cambios en la fisiología pulmonar de pacientes especialmente predispuestos. Junto al efecto citopático del virus en el epitelio respiratorio, jugarían un papel fundamental la respuesta inflamatoria del huésped, en la que intervienen fenómenos de inmunidad humoral y celular. El interés despertado por esta asociación se ha acrecentado por la disponibilidad de medidas preventivas frente a la infección por VRS. No obstante, antes de plantear cualquier intervención al respecto debería aclararse el papel de la infección, los mecanismos fisiopatogénicos implicados, así como la eficacia de las medidas preventivas en la reducción del riesgo de asma. Hay que tener en cuenta

que la asociación entre BA y asma no parece exclusiva del VRS, habiéndose encontrado con otros virus, incluso con mayor intensidad.

No obstante, el interés de ofrecer un pronóstico sobre el riesgo de asma en los pacientes con BA se ve limitado por la ausencia de intervenciones que, instauradas precozmente tras el episodio, permitan interferir en el curso evolutivo de los pacientes. Asimismo, aunque se dispone de información sobre diversos cofactores que aumentan el riesgo de asma, la utilidad clínica de los mismos no está claramente establecida, por lo que, por el momento, cualquier orientación pronóstica o recomendación preventiva debería ser aplicable al conjunto de pacientes con BA.

Factores pronósticos y marcadores de gravedad en la BA

A la hora de evaluar el pronóstico de los pacientes con BA nos interesa identificar tanto los factores de riesgo que se asocian a formas graves de la enfermedad, como las variables clínicas presentes al inicio del cuadro que muestran el grado de afectación y que orientan en el juicio pronóstico y manejo del paciente.

La evidencia sobre estos factores de riesgo procederá idealmente de estudios de cohortes de pacientes con BA atendidos a nivel ambulatorio u hospitalario, en los que se evalúe la duración de la enfermedad, la presencia de síntomas o signos de compromiso respiratorio, el riesgo de ingreso y la necesidad de procedimientos diagnósticos o terapéuticos. También podemos obtener información, aunque de menor calidad, a partir de estudios de casos y controles, transversales y ecológicos.

Estos estudios deberán proporcionarnos estimaciones, a ser posible ajustadas, del riesgo de padecer BA de curso moderado-grave. Complementariamente, nos ofrecerán estimaciones del efecto atribuible en medidas cuantitativas de gravedad: duración de síntomas, estancia hospitalaria, necesidades de oxígeno, escalas de síntomas, etc.

Mayor interés clínico tendrán los trabajos en los que se evalúa la capacidad predictiva de factores de riesgo o marcadores clínicos de gravedad, de forma aislada o integrados en modelos predictivos, en relación con eventos relevantes como el ingreso hospitalario, la estancia hospitalaria prolongada, la necesidad de ingreso en UCI o la VM. Estos estudios nos ofrecerán estimadores de validez como la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidades.

Volumen de la evidencia

Se han revisado 31 estudios que analizan pacientes ingresados, 11 estudios pacientes de UCI, 11 estudios casos atendidos en servicios de Urgencias o a nivel ambulatorio y 3 estudios mixtos o de base poblacional. Los diseños predominantes son los estudios de cohortes prospectivos²⁻²⁴ (23) o retrospectivos²⁵⁻⁴⁷ (22), los estudios de casos y controles⁴⁸⁻⁵⁵ (8), los estudios transversales^{56,57} (2) y ecológicos⁵⁸ (1). En la [tabla 1](#) se presentan las principales características y resultados de estos trabajos. La calidad predominante es de tipo medio-baja, utilizando estimadores ajustados de efecto solo en 14 estudios^{3,11,13,14,25-27,30,37,43,46,47,49,54}, algunos de ellos con

Tabla 1 Tabla simplificada de evidencias sobre factores pronósticos de gravedad en bronquiolitis

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
<i>Factores pronóstico de gravedad</i>									
<i>Pacientes ingresados</i>									
Opavsky ² (PICNIC) 1995	689	H	CP						2/5 (a, e); <os o> años con enfermedad cardiaca o pulmonar; ingresos por IRA baja VRS+; estudio de validación; factores de riesgo: EPC, cardiopatía, inmunodeficiencia Validez modelos de Green (SatO ₂ y edad): Se 98% Es 47%; y McConochie (VRS A o B, edad <3 meses, factores de riesgo y prematuridad): Se 77%, Es 76% 2/5 (c, d, e); <2 años o >2 años con enfermedad cardiaca o pulmonar; ingresos por IRA baja VRS+ Días de estancia asociada a las mismas variables (1,2-1,3 días) además de prematuridad 1,1 días (1,0-1,3); cardiopatía 1,4 (1,2-1,6) e inmunodepresión 1,7 (1,4-2,2) 2/5 (a, e); <2 años; >2 años con enfermedad pulmonar o cardiaca o inmunosupresión; ingreso por IRA baja VRS+; ninguna medida de prevención redujo el riesgo de contagio 4/5 (a, c, d, e); <2 años; ingresados por IRA baja VRS+; validez predictiva del modelo conjunto: área curva ROC 0,89 2/5 (a, d); <1 año; ingresados por infección por VRS; >35 SG; área curva ROC del modelo predictivo 50% 2/5 (a, c); 1-12 meses; ingresados por BA 3/5 (a,c,e); <2 años; ingresos por BA en Andalucía de 1997-2000; diferencias en la estancia entre casos VRS+ y VRS- solo entre los no prematuros (DM 1,2 días); no se detallan los riesgos basales de algunos análisis. Media de estancia+1 DE: 11 días
Cardiopatía				Ingreso en UCI			Se 17%	Es 93%	
Prematuridad				Ingreso en UCI			Se 33%	Es 83%	
Edad ≤4 meses				Ingreso ≥4 días			Se 46%	Es 59%	
Factores de riesgo				Ingreso ≥4 días			Se 28%	Es 97%	
Wang ³ (PICNIC) 1995	689	H	CP						
Raza india				Ingreso en UCI	16%*	ORa	3,1	1,0-9,2	
Apneas				Ingreso en UCI	16%*	ORa	6,5	3-14,1	
Edad <6 semanas				Ingreso en UCI	16%*	ORa	3,8	1,8-8	
Enfermedad pulmonar crónica				Ingreso en UCI	16%*	ORa	2,7	1,2-6	
Hipoxia al ingreso				Ingreso en UCI	16%*	ORa	2,9	1,1-5,9	
Condensación pulmonar				Ingreso en UCI	16%*	ORa	3,7	1,9-6,9	
Langley ⁴ 1997	1603	H	CP						
Adquisición nosocomial				Mortalidad atribuible al VRS	0,42%	RR	10,4	3-36,4	
				Estancia atribuible al VRS (días)	5	DM	5	(p=0,0001)	
Moler ²⁵ 1999	802	H	CR						
Estancia ≥7 días				Estancia ≥7 días					
				Fallo de medro	3,2%	ORa	6,4	3,1-13,2	
				DBP o hernia diafragmática	4,3%	ORa	5,1	2,5-10,6	
				Aspiración, laringomalacia o HRB	9%	ORa	5,3	2,7-10,3	
				Cardiopatía congénita	3,7%	ORa	4,3	2,1-9,0	
				Prematuridad	16%	ORa	2,5	1,5-4,3	
				Otras enfermedades crónicas	6,6%	ORa	2,3	1,2-4,3	
Brooks 1999	16/32	H	CC						
Ingresados UCI vs. no ingresados				Ingreso UCI					
				Frecuencia respiratoria (media)	50	DM	13	(p=0,02)	
				SatO ₂ (media)	93%	DM	-5	(p=0,01)	
El-Radhi ⁵ 1999	90	H	CP						
Fiebre (>38 °C)				Duración del ingreso (días)	2,7	DM	1,5	(p<0,005)	
				Necesidad de O ₂ o VM	29%	OR	6,1	2,3-16,4	
				RX tórax alterada	14,8%	OR	8,9	3,2-25,2	
Bonillo-Perales ²⁶ 2000	455	H	CR						
Prematuridad				Ingreso UCI	3,1%	ORa	2,67	1,01-7,56	
				Estancia prolongada (>11 días)	-	ORa	2,39	1,26-4,52	
Edad <6 semanas				Ingreso UCI	-	ORa	1,68	1,04-8,19	
Cardiopatía con hiperaflujo				Estancia prolongada (>11 días)	-	ORa	8,5	2,37-30,47	

VM neonatal				Estancia prolongada (> 11 días)	-	ORa	4,26	1,52–11,92	
González ²⁷ 2000	61	H	CR						3/5 (a, c, e); <2 años; ingresos por BA; gravedad según escala (FR, sibilancias, cianosis, pO ₂ , pCO ₂ y pH; no específica rangos): moderado/grave vs. leve; RGC es riesgo conjunto de la muestra
Rechazo tomas				Escala grave-moderada vs. leve	47%*	ORa	4,08	1,1–16,8	
Vómitos				Escala grave-moderada vs. leve	47%*	ORa	4,22	1,1–25,3	
Espiración alargada				Gravedad clínica (escala)	47%*	ORa	5,35	1,14–24,30	
Shazberg ⁶ 2000	150	H	CP	Riesgo de otitis media aguda		IA	53%		0/5; <2 años; ingreso por BA; no diferencias casos con o sin otitis
Kaneko ²⁸ 2001	157	H	CR						3/5 (a, c, e); <4 años; ingresos por IRA baja VRS+; gravedad: necesidad de oxígeno (SatO ₂ <90% o dificultad respiratoria intensa) o VM
Edad <3 meses				Necesidad de O ₂ o VM	13%*	OR	59,9	14,7–244	
Cardiopatía congénita				Necesidad de O ₂ o VM	13%*	OR	99,2	8,5–1160	
Neves Barreira ⁷ 2001	487	H	CP						3/5 (a, c, d); <2 años; ingresados por IRA baja VRS+; no diferencias por subtipos en RX tórax, gravedad, oxígeno
Subtipo de VRS A vs. B				Estancia media (días)	6,16	DM	0,69	(p=0,26)	2/5 (a, b); CE: <1 mes; CC: >1 mes; ingresados por BA
Aguilera Olmos ²⁹ 2002									2/5 (c, d); <2 años; ingresados por BA VRS+; ajuste multivariante incompleto
Edad <1 mes	108/587	H	CR	Ingreso UCI	9,8%	IA	19,4%	(p=0,004)	
Chan ³⁰ 2002	216	H	CR						
Prematuridad				Hipoxemia (SatO ₂ <90%)	14,3%	ORa	1,2	1,1–1,6	
Eriksson ⁸ 2002	1.503	H	CP						3/5 (a, c, d); ingresos por infección VRS; estudio de riesgo de ingreso (ver tabla); mayor riesgo en epidemias de inicio precoz que tardío.
Displasia broncopulmonar	49			Ingreso en UCI	9,4%	OR	3,86	1,97–7,56	Comparación calculada respecto casos sin factores de riesgo >2 meses (682); no hay control multivariante
Cardiopatías	59			Ingreso en UCI	9,4%	OR	2,73	1,40–5,32	
Prematuro sin displasia	108			Ingreso en UCI	9,4%	OR	5,03	3,13–8,08	
Sin factor de riesgo: <2 meses	530			Ingreso en UCI	9,4%	OR	1,9	1,40–2,78	
Fasheh-Youssef ⁹ 2002	98	H	CP						2/5 (a, c); <12 meses; ingresados por BA; respuesta a salbutamol: descenso de un punto en la escala clínica del Hospital San Juan de Dios; no hay ajuste multivariante
Respuesta salbutamol (escala)				Duración ingreso (días)	4,7	DM	-0,6	ns	
Infiltrado en RX tórax				Duración ingreso (días)	3,8	DM	1,4	(p=0,01)	
Purcell ³¹ 2002	2.396	H	CR						2/5 (a, c); <6,5 años (95% <2 años); ingresados por BA o neumonía VRS+; Hemocultivos contaminados 0,5%; LCR: 0%
Cribado infección bacteriana				Riesgo de Infección Urinaria		IA	1,1%		1/5(c); ingresos o atendidos en Urgencias (38) por infección por VRS; cociente ARNm IL8 / HGPRT: ARNm de interleukina-8 y ARNm del gen HGPRT. RGC: riesgo global
Smyth ³² 2002	276	H	CR						3/5 (a, c, d); <12 meses; ingresado por BA o neumonía por VRS o virus no especificado; escala gravedad: «Pediatric Comprehensive Severity Index» (PCSI); hallazgos similares con intubación y estancia hospitalaria; sobreajuste del efecto de prematuridad con el PCSI
Genotipos VRS A y B				Necesidad de O ₂ o VM	59%*			ns	
Cociente ARNm IL8/HGPRT				Necesidad de O ₂ o VM	59%*	OR	1,15	1,06–1,24	
Horn ³³ 2003	304	H	CR						
Prematuro ≤32 SG				Ingreso en UCI	27,9%	IA	1,67	0,7–3,8	
Prematuro 33–35 SG				Ingreso en UCI	27,9%	IA	2,42	1,1–5,2	
Edad en días				Ingreso en UCI (por cada día)		β	0,007	(p=0,0003)	
Escala PCSI al ingreso				Ingreso en UCI (por cada punto)		β	0,116	(p<0,0001)	
Willson ³⁴ 2003	684	H	CR						2/5 (c, e); <12 meses; ingresado por BA o neumonía VRS+
Cardiopatías congénitas				Estancia media	4	DM	3,7	(p<0,001)	
Otras anomalías congénitas				Estancia media	4	DM	6,7	(p<0,001)	RGC: riesgo en niños sin factores de riesgo
Prematuridad				Estancia media	4	DM	2,7	(p<0,001)	
Fjaerli ³⁵ 2004	764	H	CR						3/5 (a, b, c); <2 años; ingreso por BA VRS+; no ajuste multivariante

Tabla 1 (continuación)

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Algún factor de riesgo	77			Duración ingreso (días)	4	DM	4	(p<0,001)	Factores de riesgo: prematuridad, DBP, cardiopatía, enfermedad neuromuscular, respiratoria o inmunológica
Prematuridad	58			Duración ingreso (días)	4	DM	4	(p<0,001)	
Trisomía 21 Duppenthaler ¹⁰ 2004	7 729	H	CP	Duración ingreso (días)	4	DM	3,5	(p<0,001)	3/5 (a, c, d); ingresados <24 meses; cohorte de estudio de ingresos por IRA por VRS; comparación de ingresos de niños con cardiopatías hemodinámicamente significativas vs. otros; no ajuste multivariante
Cardiopatía hemodin. significativa	10/719			Ingreso UCIP	11%	IA	50%	(p=0,003)	2/5 (a, c); <6,5 años (95% <2 años); ingreso por IRA baja VRS+; 3 o más factores se asocia con ingreso en UCIP: 67,4% vs. 0,4%, OR: 22,2 (11,6–42,4); no se realiza ajuste multivariante
Purcell ⁶² 2004	3.308	H	CR	Días de oxígeno	2	DM	3	(p=0,023)	
				VM	1,8%	IA	20%	(p=0,016)	
Edad <6 semanas				Ingreso en UCI	3,2%	IA	15,9%	(p<0,001)	1/5 (c); <2 años; ingresados por IRA baja comunitaria VRS+ no asociada directamente sino por verse en niños más pequeños. Ni RX tórax con infiltrados ni proteína C reactiva asociada RGC: mediana de días de ingreso global; β coeficientes del modelo de regresión lineal de los días del logaritmo neperiano de los días de ingreso; no se especifica si se han corregido
Prematuridad				Ingreso en UCI	3,2%	IA	17,3%	(p<0,001)	
Cardiopatía				Ingreso en UCI	3,2%	IA	33%	(p<0,001)	
Enfermedad neurológica				Ingreso en UCI	3,2%	IA	23,7%	(p<0,001)	
Weigl ³⁷ 2004	1.316	H	CR						
Enfermedad de base				Días de ingreso	7*	β	0,414	(p<0,001)	
Entidad de la infección				Días de ingreso	7*	β	0,135	(p<0,001)	
Prematuridad				Días de ingreso	7*	β	0,156	(p=0,002)	RGC: mediana de días de ingreso global; β coeficientes del modelo de regresión lineal de los días del logaritmo neperiano de los días de ingreso; no se especifica si se han corregido
Tiraje				Días de ingreso	7*	β	0,101	(p=0,015)	
Edad (días)				Días de ingreso	7*	β	-0,00097	(p<0,001)	
Año de estudio (1996–2000)				Días de ingreso	7*	β	-0,061	(p=0,001)	
Bradley ¹¹ 2005	206	H	CP						
Edad (por cada mes menos)				SatO ₂ mínima (%)	92%*	Dma	-0,4	0,1–0,7	4/5 (a, c, d, e); <1 año; BA VRS+; todos menos 8 ingresados; RGC: corresponde al riesgo medio de toda la muestra
Raza blanca vs. otras				SatO ₂ mínima (%)	92%*	Dma	-2,5	0,3–4,6	
Domingo ³⁸ 2005	271	H	CR	Ingreso >3 días					2/5 (a, c); <2 años; ingresados BA (67% VRS+); escala de gravedad propia (Hospital San Juan de Dios; 0–16 puntos); no se realiza ajuste multivariante; los datos no permiten calcular riesgos basales
Ingreso >3 días vs. ≤3 días				Escala gravedad ingreso	5,7	DM	0,7	(p=0,031)	
				Prematuridad		OR	2,6	1,2–5,6	
				Fiebre		OR	2,2	1,3–4	
				Edad (meses)	3,4	DM	0,7	(p=0,003)	
				Escala gravedad máxima	5,9	DM	1,35	(p<0,001)	
Sritippayawan ¹² 2006	71	H	CP						4/5 (b, c, d, e); <5 años; ingreso por IRA baja; análisis ajustado invertido para la cotinina en orina (ningún caso sin cotinina tuvo SatO ₂ baja); ajuste probablemente insuficiente
VRS+ vs. VRS-	19/52			SatO ₂ inicial <92%	11%	OR	4,47	1,27–15,80	
Cotinina en orina				SatO ₂ inicial <92%	33%	OR	28,3	1,3–618,4	
Willwerth ³⁹ 2006	691	H	CR						2/5 (c, d); <6 meses; ingresados por BA; factores de riesgo de apnea: <1 mes (a términos) <48 semanas posgestacional (pretérminos) o apnea antes del ingreso
Factores de riesgo de apnea				Riesgo de apnea	2,7%*		Se 100%	Es 64%	
Chatzimichael ¹³ 2007	240	H	CP						3/5 (a, c, e); 6–24 meses; peso al nacer >2 kg y no tabaco materno en gestación; ingresados por BA VRS+
Lactancia materna <4 meses				Escala RDAI modificada ≥15 pts	28%	ORa	6,1	3,4–10,7	

Exposición a tabaco				Escala RDAI modificada ≥ 15 pts	37%	ORa	2,2	1,1-3,6	
<i>Fodha</i> ⁴⁰ 2007	81	H	CR						3/5 (a, b, c); <1 año; ingreso por BA VRS+; sin ajuste multivariante; no se encuentran diferencias en función del subtipo de VRS (A o B) ni de la carga viral
Prematuridad o bajo peso				Ingreso UCI	19%	OR	6,7	2,4-18,5	
				Duración ingreso >7 días	34%	OR	4,1	1,6-10,9	
Edad <28 días al ingreso				Ingreso UCI	12%	OR	10,5	3,4-32,5	
				Duración ingreso >7 días	30%	OR	4,0	1,6-10,0	
<i>Simon</i> ¹⁴ 2007	406	H	CP						4/5 (a, c, d, e); ingresos por infección por VRS de prematuros (cohorte expuesta) y no prematuros (cohorte control); no se identifican en análisis multivariante factores de riesgo de mortalidad. El 11,4% de los prematuros recibieron palivizumab; estudio asistido por Abbott
Prematuridad (<37 SG)				Ingreso en UCI	8%	ORa	1,73	1,08-2,72	
				Apnea	7%	ORa	2,80	1,91-4,10	
				VM		ORa	4,73	1,96-11,94	
Cardiopatía congénita				Ingreso en UCI		ORa	2,97	1,81-4,82	
Displasia broncopulmonar				VM		ORa	5,42	2,00-14,17	
<i>Richard</i> ⁴⁹ 2008	88/92	H	CC						2/5 (a, e); <1 año; ingresos BA grave en UCI (casos) y corta estancia (controles); estudio financiado por fabricante de técnica de identificación de virus respiratorios (PCR); Escaso papel de la coinfección en relación a otros factores de riesgo. Enfermedad crónica: DBP, cardiopatía o inmunodeficiencia
Coinfección vírica (24,4%)				Ingreso en UCI		ORa	2,7	1,2-6,2	
Edad <42 días				Ingreso en UCI		ORa	4,6	2,1-10	
Prematuridad				Ingreso en UCI		ORa	7,5	3,3-16,6	
Enfermedad crónica subyacente				Ingreso en UCI		ORa	21,6	2,4-196	
<i>Pacientes ingresados en UCI</i>									
<i>Bont</i> ¹⁵ 2000	30	I	CP						3/5 (a,c,e); <12 meses; insuficiencia respiratoria con VRS+; IL-12
IL-12 (en cultivo de sangre)				Duración VM		ρ	-0,62	($p < 0,001$)	
Índice ventilatorio medio 1.º día				Duración VM		ρ	0,47	($p = 0,013$)	
<i>Hanna</i> ¹⁶ 2003	130	I	CP						2/5 (a, c); lactantes ingresados en UCI por BA VRS+; sodio <136 mmol/l 33%; <130 11%
Hiponatremia <130 mmol/l	10			Crisis convulsivas	0%	IA	40%		2/5 (a, c, e); <7 meses; ingresados en UCIP por insuficiencia respiratoria con VRS+; el diseño no permite valorar el riesgo asociado a transaminasas altas; asociación con cardiopatía congénita (análisis multivariante $p < 0,01$)
<i>Eisenhut</i> ¹⁷ 2004	54	I	CP						2/5 (a, c); <2 años; ingresos en UCI por BA o neumonitis viral; no asociación VRS+ con complicaciones neurológicas
Transaminasas elevadas	22/26			Exitus	0%	IA	27,2%	($p < 0,01$)	
				Duración VM (días)	3,5	DM	7,1	($p < 0,01$)	
				Cardiopatía congénita	27%	RR	3,18	1,76-5,74	
<i>Kho</i> ⁴¹ 2004	236	I	CR						2/5 (a, c); <2 años; ingresos en UCI por BA o neumonitis viral; no asociación VRS+ con complicaciones neurológicas
VRS+ vs. VRS-				Estancia en UCIP	2,2	DM	1,1	($p < 0,005$)	
<i>Almeida</i> ¹⁸ 2005	29	I	CP						2/5 (a, c); pacientes <12 meses con BA en UCI con VM; correlación de índice ventilatorio con duración de VM y PaCO ₂
Índice ventilatorio >37 2.º día				VM >7 días		OR	6,6	1,3-37,2	
<i>Chevret</i> ⁴² 2005	134	I	CR						3/5 (a, c, e); lactantes ingresados UCIP por BA; No hay ajuste multivariante; el número bajo de exitus no permite valorar la capacidad predictiva de las variables
Exitus vs. resto	4/130			Edad gestacional (SG)	38	DM	-6	($p = 0,006$)	
				Peso al nacer (g)	2.930	DM	-1.405	($p = 0,005$)	
				Edad (días)	44	DM	35	($p = 0,046$)	
				FiO ₂ máxima	40%	DM	60%	($p = 0,003$)	
<i>Flamant</i> ⁴³ 2005	151	I	CR						3/5 (a, b, c); <1 año; ingresados en UCIP por insuficiencia respiratoria por infección VRS; no hay variables predictivas de mortalidad RGC: corresponde al riesgo de toda la muestra
DBP				ECMO	9,2%*	ORa	11,8	2,2-63,1	
DBP				Duración de VM ≥ 6 días	51%*	ORa	11,9	1,4-100	
Edad gestacional <32 SG				Duración de VM ≥ 6 días	51%*	ORa	4,2	1,3-13,7	
Colonización bacteriana traqueal				Duración de VM ≥ 6 días	51%*	ORa	3,4	1,5-7,7	
Oxigenoterapia neonatal				Duración de VM ≥ 6 días	51%*	ORa	3,4	1,2-10,4	
<i>Kneyber</i> ⁴⁴ 2005	82	I	CR						3/5 (a, c, d); <12 meses; ingreso UCIP por IRA baja VRS+; infección bacteriana: hemocultivo o aspirado traqueal; efecto paradójico: prematuros menor riesgo infección bacteriana
Prematuridad				VM	11,8%	IA	41,5%	($p = 0,003$)	
				Infección pulmonar bacteriana	41%	IA	11,8%	($p = 0,05$)	

Tabla 1 (continuación)

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Thorburn ¹⁹ 2006 Crecimiento bacteriano en LBA	165	I	CP	Días de VM (medianas)	4	DM	2	(p<0,01)	4/5 (a, b, c, d); lactantes ingresados en UCI con VM por BA VRS+; no diferencias en mortalidad
Almeida ²⁰ 2007 Cociente Vd/Vt	29	I	CP	Cociente PaO ₂ /FiO ₂ <200		DM	—	(p=0,03)	
López Guinea ⁴⁵ 2007 Pausas de apnea	284	I	CR	VM	20%	IA	36%	(p<0,01)	2/5 (a, c); <2 años; ingreso en UCI por BA; factores de riesgo: <6 semanas, prematuridad, enfermedad crónica pulmonar o neurológica u otra, cardiopatía o inmunodeficiencia; mortalidad solo asociada a enfermedad crónica grave previa. No ajuste multivariante
RX tórax complicada				Estancia UCI (días)	4,7	DM	1,7	(p=0,001)	
Factores de riesgo				VM	13%	IA	34%	(p=0,0001)	
				Estancia UCI (días)	4,1	DM	1,9	(p=0,001)	
Factores de riesgo				VM	22%	IA	38%	(p<0,05)	
<i>Pacientes ambulatorios/urgencias</i>									
Shaw ²¹ 1991	213	U	CP						3/5 (a, c, e); <13 meses; atendidos en Urgencias por BA; RGC: riesgo global Análisis discriminante multivariante: aspecto tóxico (Se 76%; Es 76%), edad gestacional <34 semanas (Se 27%; Es 95%), edad <3 meses (Se 38%; Es 83%), FR ≥70 (Se 29%; Es 95%), SatO ₂ <95% (Se 32%; Es 98%) y atelectasia Rx tórax (Se 21%; Es 98%); validez modelo global: Se 76%; Es 91%; VPP: 81%; VPN 88%
Aspecto tóxico				Ingreso hospitalario	35%*	RR	4,56	2,71–7,69	
Edad gestacional <34				Ingreso hospitalario	35%*	RR	2,55	1,86–3,50	
Edad <3 meses				Ingreso hospitalario	35%*	RR	1,93	1,36–2,74	
FR ≥70				Ingreso hospitalario	35%*	RR	2,60	1,90–3,57	
SatO ₂ <95%				Ingreso hospitalario	35%*	RR	3,44	2,38–4,98	
Atelectasia Rx tórax				Ingreso hospitalario	35%*	RR	2,70	1,97–3,70	
Kuppermann ²² 1997 Fiebre con BA vs. sin BA	156/261	U	CP	Bacteriemia	5,4%	IA	1,1%	(p=0,049)	2/5 (a, c); <24 meses; atendidos en Urgencias por fiebre
				Infección urinaria	13,6%	IA	1,9%	(p=0,001)	
Andrade ²³ 1998	42	A	CP	Otitis aguda (Timpanocentesis)		IA	53%		3/5 (a, c, d); 2–24 meses; ingresan 50%
Trefny ⁵⁰ 2000 Ingreso vs. ambulatorio	99/73	A	CC	Ingreso vs. ambulatorio					0/5; <12 meses; infección por VRS (la mayoría bronquiolitis) ingresadas (casos) o ambulatorias (controles); no diferencias riesgo de ingreso por prematuridad o cardiopatía
				Atopia familiar	35%	OR	3,15	1,54–6,44	
				Edad (media)	6,2	DM	-1,7	(p<0,001)	
Levine ⁵⁶ 2004 Fiebre con VRS+ vs. VRS-	1.248	U	ET	Infección bacteriana grave	12,5%	ORa	0,58	0,33–0,99	4/5 (a, b, c, d); <60 días; atendidos en Urgencias por fiebre; infección bacteriana grave: bacteriemia, ITU, meningitis bacteriana o enteritis bacteriana
Fiebre con BA vs. sin BA				Infección bacteriana grave	12,5%	OR	0,53	0,28–1,01	
Martínez-Baylach ⁵¹ 2004 Edad <4 meses	229	U	CC	Ingreso hospitalario	5,4%	IA	31,6%	(p<0,001)	2/5 (a, b); <1 año; atendidos en Urgencias por BA; comparación <4 meses con >8 meses; no ajuste multivariante
				Ingreso en UCI	3,6%	IA	15,8%	(p<0,001)	
Walsh ^{46,47} 2004	118	U	CR						3/5 (c, d, e); atendidos en Urgencias por BA (la mayoría <2 años); evaluación de predicción de ingreso: muestra derivación (118) y validación (182); RGC: riesgo global en muestra derivación Riesgo en muestra validación 24%; validación: Se 91%, Es 60%; *corrigiendo por riesgo, Se 91%, Es 83%
Trabajo respiratorio				Ingreso hospitalario	69%*	ORa	3,39	1,29–8,92	
Deshidratación (punto por grado)				Ingreso hospitalario	69%*	ORa	2,54	1,34–4,82	
Edad (por cada mes)				Ingreso hospitalario	69%*	ORa	0,86	0,76–0,97	
Taquicardia (>percentil 97)				Ingreso hospitalario	69%*	ORa	3,78	1,05–13,57	

<i>Somech</i> ⁵² 2006 Ingreso vs. ambulatorio	113/82	A	CC	Ingreso vs. ambulatorio						0/5; lactantes ingresados (casos) o ambulatorios (controles) con IRA por VRS; ningún antecedente de riesgo se asoció a ingreso (edad, peso al nacer, edad gestacional, asma familiar, tabaco, guardería, número hermanos); implicación de las variables estudiadas en la decisión de ingreso 2/5 (a, c); 0,5–24 meses; atendidos en Urgencias por BA VRS+
				Escala de Wang (media)	4,1	DM	3,8	(p < 0,001)		
				SatO ₂	97,9	DM	-5,5			
				Auscultación anormal	9,7%	OR	29,46	12,62–68,79		
				RX tórax anormal	34,1%	OR	25,31	10,80–59,31		
<i>Voets</i> ²⁴ 2006 Edad < 6 meses FR > 45 SatO ₂ < 95%	378	U	CP	Fiebre	34,1%	OR	13,64	6,62–28,08		
				Ingreso hospitalario	18,8%	RR	2,70	1,98–3,68		
				Ingreso hospitalario	14,6%	RR	4,38	3,16–6,06		
				Ingreso hospitalario	14,7%	RR	4,75	3,47–6,51		
<i>Al-Shawwa</i> ⁵³ 2007 VRS+ Exposición a tabaco	367	A	CC	Ingreso hospitalario	17%	OR	5,39	2,7–10,6	Validez del modelo (al menos un criterio): Se 86%; Es 91%; CP+ 9,55 2/5 (a, b); < 2 años; atendidos por BA a nivel ambulatorio; No control de diferencias asociadas a tratamientos recibidos por grupos; RGC: riesgo de ingreso conjunto	
				Ingreso hospitalario	17%*	OR	2,39	1,2–4,9		
<i>Rovira Girabal</i> ⁵⁷ 2008 BA febril < 28 días vs. 29–90 días	127	U	ET	Urocultivo positivo (sonda)	2,1%	OR	5,47	1,05–28,52	4/5 (a, b, d, e); < 90 días; atendidos en Urgencias por BA con fiebre (≥ 38 °C); infección orina (4,7%) neumococo en hemocultivo (1,6%); LCR	
<i>Otros estudios</i>										
<i>Shay</i> ⁵⁸ 2001 Raza negra vs. blanca Sexo masculino vs. femenino	1.806	P	Ec	Mortalidad/100.000 < 1 año	2,4	RR	2,4	2,1–2,7	3/5 (a, b, e); registro de mortalidad; en 1997 tasa por 100.000 nacidos vivos asociada a diagnóstico de BA en < 5 años 0,65 y < 1 año 2,4	
				Mortalidad/100.000 < 1 año	2,4	RR	1,5	1,3–1,6		
<i>Holman</i> ⁵⁴ 2003 Peso nacer < 1.500 Peso nacer 1.500–2.499 g Apgar 5 min 0–7 Tabaco en gestación	229/2.336	P	CC	Mortalidad asociada a BA		ORa	13,9	5,2–37	4/5 (a, b, c, d); estadísticas de mortalidad asociada a diagnóstico de BA Otras variables asociadas a mortalidad son 2.º o más hijos vs. 1.º, edad materna < 24 años vs. > 24 años; educación materna < 11 años; estas variables sugieren la existencia de un factor socioeconómico no controlado	
				Mortalidad asociada a BA		ORa	3,0	1,7–5,3		
				Mortalidad asociada a BA		ORa	4,5	2,1–9,6		
				Mortalidad asociada a BA		ORa	1,6	1,0–2,6		
<i>Struck</i> ⁵⁵ 2004 VRS subgrupo A; conglomerado 2 vs. 3 del gen de la proteína C	91	H/U	CC	Gravedad (neumonía o SatO ₂ < 91)	26%*	OR	7	1,6–49	3/5 (c, d, e); < 3 años; IRA baja por VRS subgrupo A ambulatorios o ingresados; gravedad por grupos neumonía o SatO ₂ < 91	
	35/21									

A: ambulatorio; BA: bronquiolitis aguda; CC: casos y controles; CCI: coeficiente de correlación intraclase; CIE: códigos de la clasificación internacional de enfermedades; CP: cohortes; CR: cohortes retrospectivo; E: entorno asistencial; Ec: estudio ecológico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EE: estimador de efecto; EPC: enfermedad pulmonar crónica; ET: estudio transversal; D: diseño epidemiológico; DBP: displasia broncopulmonar; DM: diferencia de medias; DMA: DM ajustada; DP: diferencia de porcentajes; H: hospital; I: cuidados intensivos; IA: incidencia acumulada; IRA: infección respiratoria aguda; K: kappa; Kp: kappa ponderado; LBA: lavado broncoalveolar; MPV: metapneumovirus; N (CE/CC): tamaño muestral (cohorte expuesta o casos / cohorte control o controles); ns: no significativo; P: poblacional; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RDAI: Respiratory Distress Assessment Instrument; RDI: razón de densidades de incidencia; RGC: riesgo grupo control; SG: semanas de gestación; U: servicio de Urgencias; VM: ventilación mecánica; VRS: virus respiratorio sincitial; β: coeficiente de regresión; ρ: coeficiente de correlación.

*Para algunos estudios riesgo de la muestra global.

ajuste incompleto. Los pacientes son en su mayoría niños menores de 2 años, muchos de ellos restringidos a los primeros meses de vida, con diagnósticos de BA en 31 estudios, de cualquier etiología (21 estudios) o solo las relacionados con el VRS (10 estudios), o bien IRA de vías bajas (11 estudios; 9 de ellos por VRS). Algunos trabajos incluyen infecciones por VRS sin especificar diagnóstico clínico (10 estudios), frecuente en estudio de pacientes ingresados en UCI.

Los tamaños muestrales de los estudios con población ingresada, de Urgencias o ambulatoria son relativamente amplios (mediana 255) y mayores que los trabajos con pacientes de UCI (mediana 106).

Las medidas de efecto más empleadas son el ingreso hospitalario (para pacientes ambulatorios o de Urgencias), el ingreso en UCI, la estancia hospitalaria y la saturación (SatO₂) o necesidad de oxígeno (para pacientes ingresados). Otras medidas utilizadas han sido la aparición de apneas, otras complicaciones y escalas clínicas de gravedad. Para pacientes de UCI, la necesidad o duración de la VM, la estancia en UCI y la mortalidad. Algunos trabajos han evaluado el riesgo de infección bacteriana asociado a formas de BA febriles^{22,56,57}.

En cuanto a los factores pronósticos evaluados, podemos distinguir los factores de riesgo existentes antes de la aparición de la BA y las variables clínicas presentes al diagnóstico, que se asocian a gravedad e influyen en la toma de decisiones (y por lo tanto modifican directamente las medidas de efecto), que podemos utilizarlas como marcadores de gravedad. De los factores de riesgo destacamos: prematuridad, edad (menor de 1–6 meses), enfermedad pulmonar crónica (EPC), displasia broncopulmonar (DBP), antecedente de VM neonatal, cardiopatías congénitas, otras enfermedades crónicas (fibrosis quística, neuromusculares, malformaciones, inmunodeficiencias), raza, malnutrición y exposición a tabaco. De las variables clínicas señalamos: apneas, hipoxia (SatO₂), infiltrados o atelectasias pulmonares, FR alta, taquicardia, fiebre, rechazo de tomas o vómitos, trabajo respiratorio aumentado, virus implicado (VRS, subtipos, coinfecciones víricas), coinfecciones bacterianas e índices ventilatorios (en pacientes con VM).

Un trabajo ha realizado una revisión sistemática de modelos predictivos de gravedad publicados y los ha tratado de validar en una cohorte de pacientes ingresados con IRA baja por VRS². Otra revisión sistemática cualitativa describe la frecuencia de complicaciones extrapulmonares en pacientes con BA⁵⁹, y 2 estudios evalúan el riesgo de crisis convulsivas y otras encefalopatías en niños ingresados por BA por VRS^{60,61}.

Consistencia entre estudios

Algunos factores de riesgo se muestran asociados a gravedad en la mayoría de los trabajos analizados, principalmente prematuridad, cardiopatía congénita, enfermedad crónica previa (sobre todo EPC o DBP) y edad menor de 3–6 meses, aunque las diferencias metodológicas y en el análisis originan que las estimaciones de riesgo sean cuantitativamente heterogéneas. Ello se debe a que los trabajos emplean muestras de pacientes diferentes, con distintos riesgos basales (por ejemplo el riesgo de ingreso en UCI

entre pacientes hospitalizados varía entre estudios desde un 3–19%) con procedimientos de análisis diferentes (inclusión o no de determinadas variables) y empleando criterios variados en la definición de las variables (por ejemplo distintos puntos de corte para edad o grado de prematuridad). Así, observamos que variables de riesgo como la prematuridad pueden quedar confundidas bajo el peso de otros factores asociados como la EPC o la edad baja al diagnóstico.

De las variables clínicas, las más consistentes son la SatO₂, la FR y el trabajo respiratorio. No obstante, la incorporación de muchas de estas variables en protocolos clínicos o como variables clasificadoras de la gravedad, distorsiona la estimación de riesgos y origina variabilidad. La presencia de infiltrados o atelectasias en la Rx de tórax y el rechazo de tomas solo han sido evaluadas en algunos estudios, por lo que no se puede valorar su consistencia.

Estimación de sesgos

No podemos descartar que en algunos trabajos se haya incurrido en sesgos de selección, por la inclusión de pacientes con sibilantes recurrentes o IRA de vías bajas sin criterios claros de BA. Otra cuestión que podría afectar a la validez externa de los resultados es que, en muchos estudios, el criterio de selección de pacientes era la identificación de VRS en las secreciones respiratorias, que ha podido sesgar la inclusión de pacientes. Aunque este posible sesgo ha podido influir en la magnitud de los riesgos observados, no parece que cuestione el papel de los principales factores de riesgo observados.

Ha podido tener una mayor repercusión la falta de control multivariante de importantes covariables en muchos estudios, que haya impedido identificar fenómenos de confusión o interacción. Otro aspecto a tener en cuenta es el hecho de que, por el diseño de los estudios (la mayoría cohortes o casos y controles) no se han podido enmascarar los factores de riesgo a evaluar, por lo que habrán sido considerados en la toma de decisiones (como el ingreso hospitalario, la prolongación de la estancia o el ingreso en UCI) e influido en las estimaciones de riesgo.

Precisión de las estimaciones

Los tamaños muestrales de los estudios revisados ofrecen una suficiente potencia estadística y precisión de las estimaciones de riesgo de ingreso en UCI, ingreso hospitalario o prolongación de la estancia. No obstante para algunos factores de riesgo, los intervalos de confianza son extremadamente amplios, en relación a escasos recuentos de eventos encontrados. Por la misma razón, no contamos con estimaciones precisas de riesgo de muerte, ni para factores de riesgo ni para marcadores de gravedad.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación

Una revisión sistemática antigua buscó *modelos predictivos de gravedad* publicados², encontrando 2 modelos predictivos, el de Green (que incluye SatO₂ y edad) para ingreso en UCI y el de McConochie (que incluye subtipo de VRS, edad <3 meses, factores de riesgo y prematuridad) para alta

puntuación en una escala combinada de gravedad; asimismo, identificó 4 variables con capacidad predictiva independiente de ingreso en UCI (prematuridad y cardiopatía) o de estancia prolongada (edad ≤ 4 meses y factores de riesgo). Estas variables y modelos predictivos los trataron de validar en una cohorte de pacientes ingresados con IRA baja por VRS, encontrando una limitada capacidad predictiva. El modelo de Green mostró una sensibilidad y especificidad del 98–47%, mientras que el de McConochie una sensibilidad del 77% y especificidad del 76%. Con las variables individuales se obtuvieron peores estimadores de validez.

Otros 4 estudios han estimado la validez de distintas variables o modelos predictivos^{21,24,39,46,47}. Una serie de criterios de riesgo de apnea (edad menor de un mes o < 48 semanas postgestacional en pretérminos y/o la observación de apneas antes del ingreso) mostraron una alta sensibilidad (100%) para la aparición de apneas durante el ingreso, aunque con una especificidad del 64%³⁹. Para pacientes atendidos en Urgencias, se ha evaluado en 3 estudios^{21,24,46,47} la validez de otros tantos modelos predictivos de ingreso hospitalario, 2 de ellos con ajuste multivariante^{21,46,47}. Las variables incluidas en los modelos fueron: edad (< 3 o 6 meses) y prematuridad (< 34 semanas), como factores de riesgo, y aspecto tóxico, taquipnea (> 45 o > 70), $\text{SatO}_2 < 95\%$, deshidratación, taquicardia, y presencia de atelectasia en la Rx de tórax, como marcadores de gravedad, con estimadores de riesgo individuales, RR u OR entre 2–4,75. Globalmente los modelos tenían sensibilidades entre el 76–91% y especificidades entre el 60–91% (cocientes de probabilidades positivos entre 2,28–9,56 y negativos entre 0,15–0,26). La traducción a la toma de decisiones de estos indicadores de validez supone que si bien estas variables permiten mejorar nuestras estimaciones subjetivas de gravedad, ninguna de ellas tiene capacidad predictiva suficiente como para conformar criterios estrictos de ingreso.

Para la predicción de ingreso en UCI de pacientes hospitalizados, se ha estimado que los *prematuros*^{8,14,25,26,33,40,49,62} tienen un riesgo (RR u OR) entre 1,6–7,5 veces superior. No obstante, de la información disponible no puede extraerse que dicho riesgo sea totalmente independiente de otros factores y que aumente al disminuir la edad gestacional³³. También se ha observado un efecto significativo de la prematuridad sobre la estancia hospitalaria^{25,26,37,38,40,63}, con OR ajustadas para ingresos prolongados en torno a 2,5 y diferencias de medias entre 0,15–4 días.

La *cardiopatía* congénita también constituye un factor de riesgo observado en diversos estudios^{3,8,10,25,26,28,34}, aunque existe una gran variabilidad en las estimaciones de riesgo, tanto para el ingreso en UCI (riesgo entre 2,7–10 veces mayor), como para la estancia hospitalaria prolongada (riesgo entre 4–8 veces mayor), los días de estancia y la necesidad de oxígeno. La información disponible en los estudios revisados no permite diferenciar el riesgo global del de las cardiopatías hemodinámicamente significativas.

Las BA que tienen lugar en los primeros meses de vida presentan también mayor riesgo de ingreso en UCI o estancia hospitalaria prolongada^{3,8,26,28,29,33,38,40,49,62}; sin embargo resulta arriesgado resumir el riesgo asociado (de 1,6–10 veces mayor), ya que los distintos estudios han utilizado puntos de corte de edad diferentes (de 1–6 meses) o calculado el riesgo atribuible por días, semanas o meses. Parece asumible que una *edad menor de 6 semanas o 3 meses* es un claro factor de riesgo de gravedad.

Otros factores como la presencia de una *EPC* o displasia broncopulmonar^{3,8,14,25,35,49} también se asocian a riesgo elevado de ingreso en UCI, necesidad de VM o estancia prolongada (entre 2,3–5 veces mayor). *Otras enfermedades crónicas*^{34,35,37,62} (neuromusculares, cromosomopatías, inmunodeficiencias, anomalías congénitas), la raza (india vs otras³, blanca vs otras¹¹), el antecedente de VM neonatal²⁶, la lactancia materna durante menos de 4 meses¹³ y la coinfección vírica⁴⁹. En 2 estudios la exposición a *tabaco* se ha asociado a menor SatO_2 y mayor puntuación en escalas clínicas de gravedad^{12,13}.

La evidencia disponible sobre el papel de los *marcadores clínicos de gravedad* procede sobre todo de estudios en pacientes atendidos en Urgencias, en relación al *riesgo de ingreso*, y, en menor grado, de estudios con casos hospitalizados en relación a duración de la estancia o escalas clínicas de gravedad. Así, son marcadores de riesgo de ingreso hospitalario, estancia hospitalaria prolongada o puntuaciones clínicas de mayor gravedad: el aspecto tóxico²¹, la FR elevada^{21,24}, la $\text{SatO}_2 < 95\%$ ^{21,24,52}, la presencia de atelectasia o infiltrado en la RX de tórax^{21,52}, el trabajo respiratorio^{46,47}, el grado de hidratación^{46,47}, la taquicardia^{46,47} y la fiebre⁵². La presencia de estos marcadores incrementan el riesgo de ingreso de forma individual entre 2–4 veces; si bien en algún estudio variables como la presencia de fiebre o hallazgos en la RX de tórax se han visto fuertemente asociadas a la decisión de ingreso. También se ha asociado a ingreso hospitalario la edad del paciente^{24,46,47,50,51} (< 4 –6 meses), la exposición a tabaco⁵³, el antecedente de atopía familiar⁵⁰ y la etiología por VRS⁵³, aunque estas 3 últimas variables pueden mostrar el efecto de otros factores de confusión no controlados. En estudios con pacientes hospitalizados la estancia y mayores puntuaciones en las escalas de gravedad se han asociado a la SatO_2 al ingreso, el trabajo respiratorio, los vómitos, el rechazo de tomas, la presencia de infiltrados en la RX de tórax y la fiebre^{3,5,9,27,37,38}.

Los estudios realizados con *pacientes de UCI*, han mostrado que los casos con factores de riesgo como la prematuridad o la DBP, solo representan un pequeño porcentaje del conjunto de pacientes atendidos en UCI. No obstante, ambos factores se asocian a mayor riesgo de VM⁴⁴ o estancias prolongadas^{43,45}, fundamentalmente el antecedente de DBP (riesgo 10 veces mayor). Otros indicadores de riesgo a tener en cuenta son la etiología por VRS (probablemente por su asociación con menor edad)⁴¹, la colonización bacteriana traqueal^{19,43} y la presencia de pausas de apnea⁴⁵, los parámetros ventilatorios^{15,20} y las Rx de tórax patológicas⁴⁵. Las estimaciones de riesgo de mortalidad en estos estudios vienen limitadas por el escaso número de exitus encontrados.

Se han documentado frecuencias de *complicaciones extrapulmonares* en pacientes con BA⁵⁹, destacando problemas cardíacos: miocarditis (el 35–54% de lactantes ventilados), arritmias-bloqueo cardíaco, taquicardia auricular, supraventricular y ventricular, flutter auricular, fibrilación ventricular y taponamiento cardíaco; neurológicos: apneas centrales (el 16–21% de los ingresos), convulsiones generalizadas y parciales, status epiléptico y letargia; endocrino-metabólicos: hiponatremia (el 33% de ingresados en UCI), aumento de transaminasas (en el 80% de las cardiopatías congénitas) y el 46–49% de los lactantes

ventilados) y síndrome de Reye. Se ha estimado un riesgo de crisis convulsivas en un intervalo entre el 0,7–1,8%^{60,61}. En pacientes ingresados en UCI el hallazgo de hiponatremia se asocia a riesgo de crisis convulsivas¹⁶ y el nivel de transaminasas a mayor gravedad¹⁷.

El riesgo de infección bacteriana asociada a formas febriles de BA parece bajo^{22,56,57}, habiéndose estimado que en lactantes de menos de 3 meses con fiebre, tanto el diagnóstico de BA como la identificación de VRS disminuyen el riesgo de encontrar una infección bacteriana asociada, cuando a estos pacientes se les hacía cribado de infección bacteriana.

Finalmente, se han realizado estimaciones de mortalidad asociada a BA en estudios de base poblacional, encontrando diferencias asociadas a la prematuridad y a variables relacionadas con factores socioeconómicos, que carecen de interés clínico^{54,58}.

Grado de relación con la pregunta clínica

Podemos considerar que la evidencia existente es indirecta, debido fundamentalmente a la falta de enmascaramiento en la valoración de los factores de riesgo, la frecuente ausencia de control multivariante y la limitada correlación clínica de algunas medidas de efecto. Si bien existen algunas medidas de efecto que pueden ser consideradas robustas, como la necesidad de VM, otras variables como la decisión de ingreso o la prolongación de la estancia hospitalaria encierran cierto grado de subjetividad y variabilidad, pudiendo no reflejarse en beneficios claros para el paciente.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia

Podemos considerar que los pacientes atendidos en nuestro medio son similares a los incluidos en los estudios publicados. De hecho algunos de ellos han sido realizados en España, en centros de diferente nivel asistencial. De igual manera, la medición de los factores de riesgo y marcadores de gravedad evaluados parecen reproducibles y aplicables en nuestro entorno. No obstante, existen algunas dudas sobre si algunas de las medidas de efecto consideradas (ingreso o estancia hospitalaria) son trasladables de unos sistemas sanitarios a otros o incluso entre centros del mismo sistema.

Balance riesgo-beneficio-coste

No existe información sobre la relación coste-beneficio de la consideración de los factores de riesgo o marcadores de gravedad encontrados.

Estimación del impacto de futuros estudios

Considerando las limitaciones metodológicas planteadas y, especialmente, la variabilidad en la toma de decisiones entre sistemas o centros sanitarios, parecen necesarios más estudios epidemiológicos en nuestro medio que evalúen los factores pronósticos encontrados con ajuste multivariante, considerando variables robustas de efecto y el potencial

beneficio para los pacientes. Interesa especialmente diseñar y validar modelos predictivos que incluyan las principales variables identificadas y evaluar mediante estudios experimentales el impacto de su implantación.

Escalas de valoración de síntomas o gravedad en la BA

En el manejo de los niños con BA, los pacientes pueden ser evaluados en numerosas ocasiones por diferente personal y en entornos asistenciales distintos. Cada evaluador puede dedicar más o menos atención a distintos aspectos del examen clínico y valorar en mayor o menor grado su contribución al estado del paciente. La utilización de herramientas estandarizadas de valoración podría mejorar los cuidados del paciente, al homogeneizar los criterios a emplear en la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas, como la indicación de exploraciones complementarias, el inicio, modificación o retirada de tratamientos, la decisión de ingreso o alta hospitalaria, etc. Para ello necesitamos escalas de valoración de síntomas o signos que sean válidas y reproducibles e, idealmente, que hayan demostrado su impacto en la práctica clínica diaria.

La evidencia sobre la validez y reproducibilidad de escalas de valoración síntomas o gravedad procederá de estudios con la metodología propia de la evaluación de pruebas diagnósticas o reglas de predicción clínica.

Para evaluar la precisión y reproducibilidad deben realizarse mediciones repetidas e independientes de los parámetros a evaluar, en muestras de pacientes representativas, empleando procedimientos y criterios explícitos. La precisión de las escalas se estimará a partir del grado de acuerdo o correlación observados, una vez descontado el debido al azar (índices Kappa, coeficientes de correlación intraclase, etc.).

Para evaluar la validez de una escala se necesita contrastar sus resultados, de forma independiente, con los de un patrón de referencia de gravedad o evolución que sea objetivo y válido. La validez de una escala se estimará a partir de los indicadores de validez (sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidades, etc.) para resultados cualitativos, o del grado de correlación, para resultados cuantitativos. Si no se disponen de patrones de referencia adecuados, deberá valorarse el comportamiento de la escala con el de otros parámetros asociados con gravedad o evolución.

Volumen de la evidencia

En 6 estudios se analiza la concordancia interobservador o test-retest de diversas escalas de puntuación de síntomas o signos o de sus componentes por separado, en muestras de pacientes con BA, IRA baja por VRS o sibilantes del lactante^{64–69}. En 3 de estos estudios se analiza además la correlación de las escalas con la respuesta a broncodilatadores o la frecuencia de su uso^{64,65,69}. En la [tabla 2](#) se presentan las principales características y resultados de los estudios. La calidad de los estudios queda limitada fundamentalmente por sus escasos tamaños muestrales. Aunque el diseño epidemiológico es variado (ensayos clínicos, estudios de cohortes y transversales), los análisis

Tabla 2 Tabla simplificada de evidencias sobre escalas de valoración de síntomas o gravedad

Escala (intervalo)/ componente Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
<i>Escalas de valoración de síntomas o gravedad</i>									
Wood ⁷⁰ 1971 Escala de Wood-Downes (0-10)	18	H	CP	Correlación con PaCO ₂		ρ	0,69	(p<0,001)	2/5 (a, c); 380 mediciones en 18 niños ingresados con status asmático
				Correlación con PaO ₂		ρ	0,44	(p<0,05)	Escala predictiva de fallo respiratorio (5 ítems de 2 puntos): PaO ₂ o cianosis, tiraje, ruidos inspiratorios, sibilancias espiratorias y nivel de conciencia; ≥5 fallo respiratorio inminente; ≥7+PaCO ₂ >65 fallo respiratorio instaurado
Lowell ⁶⁴ 1987 RDAI (0-17) (sibilantes/retracciones)	30	U	ECA	Respuesta a adrenalina <4 puntos	93%	RAR	49,1%	21,3-76,9	4/5 (a, b, c, d); <2 años con sibilantes; ECA adrenalina vs. placebo; diseño original de RDAI; Esta escala se complementa con la FR (RACS: cambios en RDAI+cambios frecuencia respiratoria >10%: 1 punto)
				Concordancia interobservador		Kp	0,90		
				Retracciones (RDAI 0-9)		Kp	0,64		
Klassen ⁶⁵ 1991 RDAI (0-17) (sibilantes/retracciones)	61	U	ECA	Concordancia interobservador		K	0,94		3/5 (a, b, d); <24 meses con sibilantes; ECA salbutamol vs. placebo
				Respuesta a salbutamol	0,25	DM	2,5	0,04	No correlación con cambios de FR o SatO ₂
Wang ⁶⁶ (PICNIC) 1996 Antecedente de apneas	137	H	ET	Concordancia interobservador		K	0,89	0,79-1	4/5 (a, c, d, e); <2 años o >2 años con enfermedad crónica; Ingresados por IRA baja VRS+
				Concordancia interobservador		K	0,75	0,49-1	
				Concordancia interobservador		ρ	0,75		No se examina escala conjunta, solo antecedentes, signos o mediciones aislados
				Concordancia interobservador		K	0,57	0,43-0,71	

Tabla 2 (continuación)

Escala (intervalo)/ componente Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Saturación de oxígeno Liu ⁶⁸ 2004	55	H	CP	Concordancia interobservador		Kp	0,62	0,50–0,74	3/5 (a, c, d); 0–19 años; asma, BA (17), sibilantes y neumonía; 165 pares de observaciones Escala clínica (1–12 puntos): FR (por edades), tiraje, disnea (alimentación, vocalización, agitación-somnolencia-confusión) y auscultación (sibilancias)
Escala propia (1–12) en BA	17			Concordancia interobservador		Kp	0,64	0,45–0,82	
Frecuencia respiratoria				Concordancia interobservador		Kp	0,36	0,26–0,46	
Retracciones				Concordancia interobservador		Kp	0,39	0,28–0,52	
Disnea				Concordancia interobservador		Kp	0,53	0,41–0,65	
Auscultación (sibilancias) Santanello ⁶⁹ 2005	116	A	CP	Concordancia interobservador		Kp	0,43	0,31–0,56	4/5 (a, b, c, e); 5–15 meses; Seguimiento tras ECA montelukast vs. placebo en BA; diario de síntomas: tos diurna, sibilancias, disnea y tos nocturna (0–5; 0 no síntomas ni afectación; 5 síntomas o afectación muy graves)
Diario de síntomas post-BA				Consistencia interna (α Cronbach)		α		0,85–0,90	
				Concordancia test-retest		CCI	0,71		
Correlación con uso de β_2+						ρ		0,35–0,45	
Walsh ⁶⁷ 2006	146	U	ET	Concordancia interobservador		Kp	0,68		3/5 (a,b,c); < 18 meses; BA atendidos en Urgencias
Escala propia				Concordancia interobservador		K	0,30		Escala de gravedad de síntomas ([retracciones \times 1,221]+[frecuencia cardíaca $> P97 \times 1,330$]+[edad en meses \times 0,150]+[deshidratación leve (1), moderada (2) o grave (3) $\times 0,933$]): interpretación: leve $< -0,654$ $<$ moderada $< 1,866$ $>$ grave; escala compleja
Retracciones costales				Concordancia interobservador		Kp	0,30		
Deshidratación				Concordancia interobservador		K	0,19		
Sibilancias				Concordancia interobservador		K	0,12		
Crepitantes				Concordancia interobservador		K	0,12		

A: ambulatorio; BA: bronquiolitis aguda; CC: casos y controles; CCI: coeficiente de correlación intraclase; CIE: códigos de la clasificación internacional de enfermedades; CP: cohortes; CR: cohortes retrospectivo; E: entorno asistencial; Ec: estudio ecológico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EE: estimador de efecto; EPC: enfermedad pulmonar crónica; ET: estudio transversal; D: diseño epidemiológico; DBP: displasia broncopulmonar; DM: diferencia de medias; DMA: DM ajustada; DP: diferencia de porcentajes; H: hospital; I: cuidados intensivos; IA: incidencia acumulada; IRA: infección respiratoria aguda; K: kappa; Kp: kappa ponderado; LBA: lavado broncoalveolar; MPV: metapneumovirus; N (CE/CC): tamaño muestral (cohorte expuesta o casos / cohorte control o controles); ns: no significativo; P: poblacional; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RDAl: Respiratory Distress Assessment Instrument; RDI: razón de densidades de incidencia; RGC: riesgo grupo control; SG: semanas de gestación; U: servicio de Urgencias; VM: ventilación mecánica; VRS: virus respiratorio sincitial; β : coeficiente de regresión; ρ : coeficiente de correlación.

de concordancia se limitan a mediciones repetidas de carácter transversal.

No hemos encontrado estudios de evaluación de herramientas inicialmente descritas para pacientes con asma, que son frecuentemente empleadas en BA⁷⁰⁻⁷². En el estudio original de la escala de Woods-Downes se evaluó su correlación con parámetros gasométricos de compromiso respiratorio⁷⁰.

Algunas de estas escalas y otras empleadas en nuestro medio han sido utilizadas como medidas de efecto en estudios sobre factores pronósticos de BA (ver tablas correspondientes)^{7,9,13,21,27,38,52,57}, ofreciendo, algunos de los trabajos, información sobre diferencias de puntuación entre pacientes ingresados y ambulatorios o entre pacientes con estancias cortas o prolongadas^{21,38,52}.

No contamos con estudios que hayan demostrado la eficacia o impacto clínico del uso de estas escalas en pacientes con BA.

Consistencia entre estudios

Los componentes de las escalas varían entre estudios. Los más habituales son la presencia de sibilantes, retracciones torácicas o tiraje; otros componentes habituales son: los signos de disnea, los ruidos inspiratorios, la tos diurna o nocturna, la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca, la cianosis, la edad y los signos de deshidratación. Otros síntomas o signos evaluados de forma aislada han sido el antecedente de apneas y la auscultación de crepitantes. Con respecto a variables incorporadas a otras escalas empleadas en nuestro medio, además de las anteriormente mencionadas se han incluido la entrada de aire, el aleteo, la saturación de oxígeno y parámetros de la gasometría^{7,9,27,38,57}.

Las estimaciones de concordancia de los sibilantes o retracciones son algo heterogéneas, lo que podría deberse a la diferencia de criterios en la interpretación de dichas variables. Así, mientras que en la escala Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) las retracciones se desglosan en un intervalo de 0-9 puntos^{64,65}, en otras escalas adoptan categorías exclusivamente dicotómicas⁶⁷.

Estimación de sesgos

La mayoría de los trabajos no refieren mecanismos de enmascaramiento en las mediciones repetidas de los parámetros incluidos en las escalas, lo que podría haber influido en los resultados. La inclusión en algunos trabajos de pacientes sin diagnóstico de BA (cuadros de sibilantes recurrentes) o con formas clínicas más graves, puede comprometer la aplicabilidad de los resultados.

Precisión de las estimaciones

La precisión de las estimaciones de concordancia o correlación resulta escasa en relación al reducido tamaño de las muestras en las que se han evaluado.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación

La concordancia interobservador que reflejan las escalas evaluadas en conjunto puede catalogarse de «buena» (índices Kappa entre 0,60-0,80).

Analizando por separado los principales componentes de estas escalas, sibilantes y retracciones torácicas, observamos que la concordancia desciende a moderada (índices Kappa entre 0,40-0,60) o incluso baja (índice Kappa entre 0,20-0,40), siendo más alta para los sibilantes^{64,68} que para las retracciones torácicas, con alguna excepción⁶⁷. Es posible que la concordancia de estos parámetros varíe en función del nivel de detalle de los criterios de interpretación, aunque las diferencias observadas entre los estudios podrían explicarse por la escasa precisión de sus resultados.

También se han evaluado los siguientes componentes de escalas: signos de disnea^{68,69} (rechazo de tomas, no vocalización, agitación-somnolencia-confusión), ruidos inspiratorios⁷⁰, tos diurna o nocturna⁶⁹, frecuencia respiratoria^{64-66,68}, frecuencia cardíaca⁶⁷, cianosis⁷⁰, edad⁶⁷ y deshidratación⁶⁷. Otros síntomas o signos evaluados de forma aislada han sido el antecedente de apneas⁶⁶ y la auscultación de crepitantes⁶⁷. Todos estos síntomas o signos han mostrado por separado índices de concordancia de moderados a buenos con alguna excepción⁶⁷.

La escala RDAI, que recoge distintos grados de sibilantes y retracciones, una de las más empleadas en ensayos clínicos, ha reflejado índices de concordancia muy buenos (Kappa 0,90 y 0,94)^{64,65}. No obstante, aunque parece correlacionarse con la respuesta a tratamientos, no necesariamente refleja cambios en otros parámetros de interés clínico como la frecuencia respiratoria o la saturación de oxígeno⁶⁵. Por ello, dichas variables deberían controlarse de forma independiente o en combinación con las anteriores. Si se analizan los ensayos clínicos que han utilizado esta escala (ver tabla correspondiente), no sorprende encontrar discordancias entre los resultados medidos con la RDAI y los medidos con otros parámetros o eventos de interés clínico (ingresos, complicaciones, etc.).

Las escalas de Liu⁶⁸ y Walsh⁶⁷ han presentado concordancias buenas (Kappa 0,64 y 0,68), aunque la de Walsh resulta compleja por requerir cálculos matemáticos. Un diario de síntomas⁶⁹, diseñado para el seguimiento de pacientes con BA, parece tener una buena consistencia interna y una buena reproducibilidad (correlación test-retest 0,71), pero una moderada correlación con la frecuencia de uso de broncodilatadores o la estimación de días libres de síntomas.

La escala de Wood-Downes⁷⁰, diseñada inicialmente para predecir el fallo respiratorio en pacientes con status asmático, y que es frecuentemente empleada en su versión original o en versiones adaptadas⁷², tiene una correlación buena (0,69) con la PaCO₂ y moderada con la PaO₂ (0,44).

Las puntuaciones de otras escalas empleadas en estudios de factores pronósticos de gravedad (ver tablas correspondientes) varían significativamente entre los pacientes ingresados y ambulatorios y entre los pacientes con estancias cortas o prolongadas^{21,38,52}, aunque los resultados ofrecidos no permiten juzgar su validez. No obstante, la mayoría de las variables incluidas en dichas escalas forman parte de las escalas clásicas.

Grado de relación con la pregunta clínica

Podemos considerar que la evidencia disponible sobre la concordancia de las escalas, síntomas y signos de BA, es de tipo indirecto. Solo una parte de los pacientes incluidos en los estudios realizados representan al conjunto de BA. Por otra parte carecemos de trabajos en los que se haya evaluado la eficacia y el impacto de la utilización de estas escalas.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia

La inclusión en algunos trabajos de pacientes sin diagnóstico de BA (cuadros de sibilantes recurrentes) o con formas clínicas más graves puede comprometer la aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica. Aunque las escalas, síntomas y signos propuestos para la valoración de la gravedad o evolución de los pacientes son relativamente precisos, no tenemos suficiente información sobre su validez y, especialmente, su eficacia y utilidad.

No obstante, parece que es necesario emplear alguna escala de recogida de síntomas o signos en la valoración y seguimiento de los pacientes con BA. Aunque el grado de detalle en la recogida de síntomas o signos (extensión, intensidad y localización de retracciones o sibilantes) podría relacionarse con su precisión, no existe información sobre la mayor eficacia y utilidad clínica de las escalas más complejas. En todo caso, en los pacientes con compromiso respiratorio, estas escalas podrían no reflejar todo su nivel de hipoxia o desaturación.

Balance riesgo-beneficio-coste

No existe información que permita valorar la relación coste-beneficio de la utilización de estas escalas.

Estimación del impacto de futuros estudios

Considerando la amplia aceptación de algunas de las escalas disponibles, parece necesario evaluar su concordancia, pero además su validez con respecto a parámetros objetivos y su impacto clínico en muestras amplias de pacientes con BA, empleando mecanismos de enmascaramiento en su recogida e interpretación. Los resultados de estos estudios permitirían seleccionar la escala más apropiada para cada entorno asistencial.

Riesgo de asma posbronquiolitis

La información sobre el riesgo de asma postbronquiolitis debe idealmente proceder de estudios de cohortes con pacientes que han presentado BA, identificadas con criterios clínicos claros y explícitos, a los que se siga de forma completa y suficiente, para medir la aparición de síntomas relacionados con el asma y se les clasifique con criterios válidos, en función de su frecuencia e intensidad.

Para establecer si la BA es un factor de riesgo independiente de asma o sibilantes recurrentes, se requieren estudios de cohortes amplias de recién nacidos, en los que se valore el riesgo basal y el atribuible a la

aparición de una BA. En estos estudios se deberían emplear criterios explícitos y válidos de BA, seguimientos prolongados y completos y medidas de efecto que valoren el riesgo de asma de forma independiente, adecuada y precisa. Puede considerarse también la información de cohortes de pacientes expuestos a BA que se comparen con pacientes no expuestos, en los que se pueda controlar y ajustar la influencia de otras covariables de riesgo de asma.

Volumen de la evidencia

Treinta y dos estudios de cohortes prospectivos⁷³⁻¹⁰⁴ y 11 retrospectivos¹⁰⁵⁻¹¹⁵ han estimado la frecuencia de sibilantes recurrentes o asma en pacientes con antecedente de ingreso por BA o IRA baja. Solo en 4 estudios la exposición de riesgo comprendía episodios sin hospitalización^{92,103,105,115}. En la [tabla 3](#) se presentan las principales características y resultados de estos estudios. En la mayoría de los trabajos los pacientes eran niños menores de 1 o 2 años sin criterios de inclusión de riesgo, en uno eran niños prematuros⁹⁶ y en otro hijos de padres atópicos⁹². En 20 trabajos las muestras incluían una selección de casos por VRS^{75-77,80,85,87,91,94,96-102,104,107,108,111,114}, y en otros 2 estudios BA por metapneumovirus¹¹⁰ u otros virus⁸⁸. Solo excepcionalmente se especificó que los ingresos fueron por primeros episodios de sibilantes^{74,105}. Los tamaños muestrales eran la mayoría inferiores a 100 casos, con alguna excepción^{73,76,83,84,86,91,96,104,107,111}; las muestras eran especialmente cortas en las cohortes con largos seguimientos. La calidad metodológica es media-baja, presentando importantes pérdidas en el seguimiento. En 10 trabajos el seguimiento se limita a 1-2 años tras el ingreso por BA o IRA^{73,75,77,90,96,97,102,104,105,114}, en 5 hasta los 3-4 años^{76,80,91,93,101}, en 20 entre los 5-10 años^{80,82-87,92,94,98,100,101,103,106-111,115}, en 6 entre los 10-14 años^{74,78,79,91,99,103} y en 5 hasta edades posteriores^{81,88,95,112,113}, alcanzando seguimientos hasta los 35 años, aunque de cohortes muy reducidas. Las medidas de efecto más habituales han sido los sibilantes recurrentes y el asma; en ocasiones se detallaba por separado el antecedente de sibilantes en algún momento o formas activas (presencia de episodios en el último año); algunos estudios requerían el diagnóstico médico, mientras que en otros se recurría a criterios operativos a partir de lo declarado por los padres. Algunos trabajos consideraron la tendencia de los sibilantes en distintos momentos de la infancia^{80,91,101,103}.

En 33 estudios de cohortes prospectivos^{73-75,77,78,80-84,86-89,91-93,96-101,103,104,116-123}, en 9 de cohortes retrospectivos^{105-110,112-114} y en 2 de casos y controles^{111,124}, se ha analizado si el ingreso por BA o IRA baja era un factor de riesgo de sibilantes recurrentes o asma, y/o cuales eran los cofactores asociados a dicho riesgo. En la [tabla 4](#) se presentan las principales características y resultados de estos estudios. Las muestras estaban constituidas por pacientes con ingreso por BA o IRA baja, excepcionalmente por pacientes no ingresados^{92,103,105,118,120,124}, que se comparaban con cohortes de niños no expuestos, procedentes de consultorios, registros hospitalarios, escolares o poblacionales. En algunos estudios no existía cohorte no expuesta, analizándose el riesgo en función de otras covariables asociadas^{78,82,88,89,93,105,106,108,118,121,122}. Las principales covariables de riesgo consideradas han sido: antecedentes de sibilantes, dermatitis atópica o rinitis, VRS+,

Tabla 3 Tabla simplificada de los trabajos sobre frecuencia de asma posbronquiolitis

<i>Tipo de Población Autor/año/país</i>	<i>N (CE/CC)</i>	<i>E</i>	<i>IRA</i>	<i>D</i>	<i>Medida de riesgo</i>	<i>Riesgo</i>	<i>Calidad. Comentarios</i>
<i>Frecuencia de asma posbronquiolitis</i>							
Rooney ⁹⁴ 1971 Australia Ingreso por BA VRS+ < 18 meses	62	H	BA VRS	CP	Sibilantes a los 2-7 años	56,5%	3/5 (a, b, d)
Sims ¹⁰⁰ 1978 Reino Unido Ingreso por BA VRS+ lactantes	35/35	H	BA VRS	CP	Sibilantes en algún momento a los 8 años	51,4%	3/5 (a, b, d)
					Sibilantes en 2 años previos a los 8 años	22,8%	
Mok ⁸³ 1982 Reino Unido Ingreso por IRA baja < 1 año	200/200	H	IRA	CP	Sibilantes en cualquier momento a 7 años	47%	2/5 (a, d)
					Sibilantes en último año a 7 años	10%	
					Asma establecido (7 años)	8,5%	
					Uso broncodilatadores último año (7 años)	11%	
Pullan ⁹¹ 1982 Reino Unido Ingreso por IRA baja VRS+ < 1 año	180/111	H	IRA VRS	CP	Sibilantes a cualquier edad a los 10 años	42%	2/5 (a, d); las IRA baja incluyen 109 BA; encuesta de síntomas
					Sibilantes primeros 4 años	38%	
					Sibilantes últimos 2 años a los 10 años	22%	
Murray ⁸⁴ 1992 Reino Unido Ingreso por BA < 1 año	101/73	H	BA	CP	Sibilantes último año a los 5 años	42,5%	3/5 (a, d, e)
Osundwa ¹¹⁴ 1993 Qatar Ingreso por BA VRS+ < 1 año	70/70	H	BA VRS	CR	Sibilantes recurrentes (≥ 3) a los 2 años	44%	2/5 (c, d)
Noble ⁸⁶ 1997 Reino Unido Ingreso por BA < 1 año	101/73	H	BA	CP	Sibilantes último año a los 9,5 años	47%	2/5 (a, e); encuesta de síntomas de asma (asma no definido)
					Asma último año a los 9,5 años	39%	
Stein ¹⁰³ 1999 USA IRA baja < 3 años	519/369	P	IRA	CP	Sibilantes infrecuentes (≤ 3/años) a 6 años	18,9%	4/5 (a, c, d, e)

Tabla 3 (continuación)

Tipo de Población Autor/año/país	N (CE/CC)	E	IRA	D	Medida de riesgo	Riesgo	Calidad. Comentarios
					Sibilantes infrecuentes (≤ 3 /años) a 8 años	18,6%	
					Sibilantes infrecuentes (≤ 3 /años) a 11 años	17%	
					Sibilantes infrecuentes (≤ 3 /años) a 13 años	17,1%	
					Sibilantes frecuentes (> 3 /años) a 6 años	8,2%	
					Sibilantes frecuentes (> 3 /años) a 8 años	8,3%	
					Sibilantes frecuentes (> 3 /años) a 11 años	10,3%	
					Sibilantes frecuentes (> 3 /años) a 13 años	8,7%	
Weber ¹⁰⁴ 1999 Gambia Ingreso por IRA baja VRS+ < 1 año	105/105/ 102	H	IRA VRS	CP	Sibilantes a los 19–25 meses	14%	3/5 (a, c, d)
Albernaz ⁷³ 2000 Brasil Ingreso por BA < 3 años	105/210	H	BA	CP	Sibilantes recurrentes (≥ 2) al año	61,9%	1/5 (e)
Arribas ⁷⁴ 2000 España Ingreso 1.º episodio de BA < 1 año	97/52	H	BA	CP	Sibilantes episódicos a 9–14 años Asma con diagnóstico médico a 9–14 años	41,2% 6,2%	1/5 (d)
Bont ⁷⁵ 2000 Holanda Ingreso IRA baja VRS+ < 13 meses	50/27	H	IRA VRS	CP	Sibilantes recurrentes (≥ 1) al año Asma con diagnóstico médico al año	59% 35%	2/5 (c,d)
Ehlenfield ¹⁰⁸ 2000 EE. UU. Ingreso BA (sibilantes) VRS+ 2–18 meses	43	H	BA VRS	CR	Sibilantes recurrentes transitorios a 7 años Sibilantes recurrentes persistentes a 7 años	11,6% 34,8%	1/5 (a); sibilantes recurrentes transitorios: se curan antes de los 4 años; persistentes: presentes en el último año
Larouch ¹¹³ 2000 Canadá Ingreso por BA < 18 meses	42/42	H	BA	CR	Asma con diagnóstico médico a 17–35 años	38%	2/5 (a, d)
Reijonen ⁹³ 2000 Finlandia Ingreso IRA con sibilantes < 2 años	32	H	IRA	CP	Asma (≥ 2 episodios) a los 3 años	55%	3/5 (c, d, e); datos de cohorte control no tratada (resto budesonida o cromoglicato)

<i>Sigurs</i> ⁹⁸ 2000 Suecia Ingreso por BA VRS+ <1 año	47/93	H	BA VRS	CP	Asma a los 7,5 años Asma último año a los 7,5 años	30% 23%	4/5 (a, c, d, e); asma: ≥ 3 episodios de obstrucción bronquial con diagnóstico médico
<i>Calvo</i> ¹⁰⁶ 2001 España Ingreso por BA <2 años	170	H	BA	CR	Asma/sibilantes a ≤ 5 años Asma/sibilantes a los 6–9 años (>5 años)	66,5% 35,3%	2/5 (a, e); asma/sibilante: uso de broncodilatadores, corticoides o cromonas
<i>Saga</i> ⁹⁵ 2001 Japón Ingreso por BA 10–24 meses	14/24	H	BA	CP	Asma a los 16 años	50%	0/5
<i>Chung</i> ⁷⁷ 2002 Korea Ingreso por BA VRS+ <8 meses	30/10	H	BA VRS	CP	Sibilantes recurrentes al año	60%	2/5 (a, c); sibilantes con diagnóstico médico
<i>Kotaniemi-Syrjanen</i> ⁸² 2002 Finlandia Ingreso por sibilantes 1–23 meses	100	H	Sibilantes	CP	Asma a los 7,1 años	40%	3/5 (a, d, e); asma: uso antiinflamatorios, o ≥ 2 episodios de sibilantes o tos prolongada (4 sem) sin infección+test de ejercicio alterado
<i>Pala</i> ⁸⁷ 2002 Suecia Ingreso por BA VRS+ <1 año	47/89	H	BA VRS	CP	Sibilantes a los 7,5 años Asma a los 7,5 años	46% 27%	3/5 (a, b, d); asma: episodio de obstrucción bronquial confirmado por médico; sibilantes: cualquier síntoma de obstrucción bronquial
<i>Schauer</i> ⁹⁷ 2002 Alemania Ingreso por BA VRS+ <1 año	42/84	H	BA VRS	CP	Sibilantes recurrentes (≥ 3) al año	31%	3/5 (a, d, e)
<i>Juntti</i> ⁸⁰ 2003 Finlandia Ingreso por IRA VRS+ <2 años	76/76	H	IRA VRS	CP	Sibilantes cualquier momento a 6–10 años Sibilantes últimos 12 meses a 6–10 años Asma cualquier momento a 6–10 años Asma antes de los 3 años	62% 22% 26% 14,4%	3/5 (a, c, d)
<i>Sampalis</i> ⁹⁶ 2003 Canadá Ingreso prematuros 33–35 SG por IRA baja VRS+ <1 año	2.415	H	IRA VRS	CP	Ingreso por asma a los 2 años	5,3%	3/5 (a, c, d); estudio de riesgo de mortalidad (con alto riesgo de muerte súbita en cohorte expuesta)
<i>Singleton</i> ¹⁰¹ 2003 USA Ingreso por IRA VRS+ <2 años	95/113	H	IRA VRS	CP	Asma/hiperreactividad bronquial a 2–4 años Sibilantes último año a los 5–8 años	27% 43%	3/5 (a, d, e)

Tabla 3 (continuación)

Tipo de Población Autor/año/país	N (CE/CC)	E	IRA	D	Medida de riesgo	Riesgo	Calidad. Comentarios
Bont ⁷⁶ 2004 Holanda Ingreso IRA baja VRS+ <13 meses	140	H	IRA VRS	CP	Sibilantes algún momento a los 3 años Sibilantes últimos 12 meses a los 3 años	60% 42%	3/5 (a, c, d); descenso de episodios de sibilancias >50% durante el primer año
Goetghebuer ¹¹¹ 2004 Reino Unido Ingreso por BA VRS+ <1 año	134/752	H	BA VRS	CR	Sibilantes recurrentes a los 6 años Sibilantes persistentes (último año) 6 años	65,6% 34,3%	1/5 (c)
Gómez ¹¹² 2004 España Ingreso por BA viral <1 año	71/32	H	BA	CR	Asma con diagnóstico médico a 19-24 años	25,3%	1/5 (a); valoración síntomas 10 años previos
Korppi ⁸¹ 2004 Finlandia Ingreso por IRA baja <2 años	51/45	H	IRA	CP	Asma con diagnóstico médico a 18-20 años Asma con síntomas último año 18-20 años	17% 22%	4/5 (a, b, d, e); asma: diagnóstico médico ± sibilantes o tos prolongada. Actual: uso antiinflamatorios o sibilantes+PEF alterado
Soferman ¹⁰² 2004 Israel Ingreso por BA VRS+ 2-14 meses	19	H	BA VRS	CP	Sibilantes recurrentes (1/mes) al año	68,4%	3/5 (b, c, d)
Fjaerli ¹⁰⁹ 2005 Holanda Ingreso por BA lactantes	57/64	H	BA	CR	Sibilantes recurrentes (≥3) a los 7 años Asma diagnosticado por médico a 7 años	51% 54%	2/5 (a,b); alto porcentaje de casos con IRA baja previas (43% de los casos VRS+ vs. 32% de los VRS-)
Hyvarinen ⁷⁸ 2005 Finlandia Ingreso por BA <2 años	81	H	BA	CP	Asma I a los 13,5-16 años Asma II (broncodilatadores) a 13,5-16 años	14% 23%	2/5 (a,d); asma I: sibilantes agudos tratados en hospital o centro de salud, o antiinflamatorios; asma II: asma I y/o broncodilatadores en casa
Nagayama ⁸⁵ 2005 Japón Ingreso por BA VRS+ lactantes	142	H	BA VRS	CP	Consultas sibilantes recurrentes a 4-8 años	17%	0/5; importantes pérdidas; 11 casos no ingresaron
Pitrez ⁹⁰ 2005 Brasil Ingreso por BA <6 meses	45	H	BA	CP	Sibilantes recurrentes (≥2) al año	72%	1/5 (b); muestra sesgada con pérdidas
Sigurs ⁹⁹ 2005 Suecia Ingreso por BA VRS+ <1 año	46/92	H	BA VRS	CP	Asma a los 13 años Asma último año a los 13 años	37% 28%	4/5 (a, c, d, e); asma: ≥3 episodios de obstrucción bronquial con diagnóstico médico

<i>Sznajder</i> ¹¹⁵ 2005 Francia Urgencias por BA (1.º) <1 año	128	U	BA	CR	Sibilantes en algún momento a los 5–6 años	75,8%	2/5 (c,d)
					Asma (≥ 1) en último año a 5–6 años	36,7%	
<i>Al-Shawwa</i> ¹⁰⁵ 2006 EE. UU. 1.º episodio de sibilancias <2 años	155	A	Sibilantes	CR	Sibilantes recurrentes (≥ 1) al año	48,3%	2/5 (a,d)
<i>Piippo-Savolainen</i> ⁸⁹ 2006 Finlandia Ingreso por BA <2 años	83	H	BA	CP	Asma diagnóstico médico a 18–20 años	29%	3/5 (a, c, d); 27% pacientes con sibilantes previos
<i>García-García</i> ¹¹⁰ 2007 España Ingreso por BA VRS+ <2 años	55/30 32	H	BA	CR	Asma (≥ 3 episodios) a los 3–5 años	62,5%	3/5 (a, c, e); episodios con diagnóstico médico. Muestra escasa, riesgo de sesgo de selección
	Ingreso por BA metapneumovirus <2 años	23			Asma (≥ 3 episodios) a los 3–5 años	69,6%	
<i>Hyvarinen</i> ⁷⁹ 2007 Finlandia Ingreso por IRA+sibilantes <2 años	100	H	IRA	CP	Asma a los 10,9–13,7 años	40%	2/5 (a,d); asma: uso antiinflamatorios, o sibilantes recurrente+test ejercicio positivo
<i>Piippo-Savolainen</i> ⁸⁸ 2007 Finlandia Ingreso por BA VRS– <2 años	83 22	H	BA	CP	Asma diagnóstico médico a 18–20 años	41%	2/5 (a, d); importante porcentaje de casos no clasificados; 27% pacientes con sibilantes previos
	Ingreso por BA VRS+ <2 años	22			Asma diagnóstico médico a 18–20 años	18%	
<i>Ramsey</i> ⁹² 2007 USA BA en <1 año con riesgo atópico	56	P	BA	CP	Asma a los 7 años	17,9%	5/5 (a, b, c, d, e); asma: diagnóstico médico+1 episodio año previo
<i>Cassimos</i> ¹⁰⁷ 2008 Grecia Ingreso por BA VRS+ <1 año	189/60	H	BA VRS	CR	Asma a los 5–9 años	57,1%	2/5 (a,e); asma si 2 criterios de: diagnóstico médico, >1 tratamiento antiasma y síntomas

A: ambulatorio; BA: bronquiolitis aguda; CC: casos y controles; CCI: coeficiente de correlación intraclase; CIE: códigos de la clasificación internacional de enfermedades; CP: cohortes; CR: cohortes retrospectivo; E: entorno asistencial; Ec: estudio ecológico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EE: estimador de efecto; EPC: enfermedad pulmonar crónica; ET: estudio transversal; D: diseño epidemiológico; DBP: displasia broncopulmonar; DM: diferencia de medias; DMA: DM ajustada; DP: diferencia de porcentajes; H: hospital; I: cuidados intensivos; IA: incidencia acumulada; IRA: infección respiratoria aguda; K: kappa; Kp: kappa ponderado; LBA: lavado broncoalveolar; MPV: metapneumovirus; N (CE/CC): tamaño muestral (cohorte expuesta o casos / cohorte control o controles); ns: no significativo; P: poblacional; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RDAI: Respiratory Distress Assessment Instrument; RDI: razón de densidades de incidencia; RGC: riesgo grupo control; SG: semanas de gestación; U: servicio de Urgencias; VM: ventilación mecánica; VRS: virus respiratorio sincitial; β : coeficiente de regresión; ρ : coeficiente de correlación.

Tabla 4 Tabla simplificada de los trabajos sobre factores de riesgo de asma posbronquiolitis

Comparación Autor/año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
<i>Factores de riesgo de asma posbronquiolitis</i>									
Sims ¹⁰⁰ 1978 Reino Unido Ingreso por BA VRS+ lactantes	35/35	H	CP	Sibilantes en algún momento a 8 años	2,8%	RR	9	2,26–35,91	3/5 (a, b, d); cohorte no expuesta: escolares emparejados por edad, sexo y clase social Otros parámetros función pulmonar y test de metacolina alterados
				Función pulmonar; PEF (l/min)	265	DM	-28	(p<0,02)	
Mok ⁸³ 1982 Reino Unido Ingreso por IRA baja <1 año	200/200	H	CP	Sibilantes cualquier momento a 7 años	17%	RR	2,79	1,99–3,92	2/5 (a, d); cohorte expuesta: ingreso por IRA baja <1 año; cohorte no expuesta: escolares emparejados por edad, sexo y talla Diagnóstico de asma no definido Cohorte expuesta: peor función pulmonar y test de ejercicio
				Sibilantes en último año a 7 años	1%	RR	10,50	2,49–44,19	
				Asma establecido (7 años)	2,5%	RR	3,40	1,28–9,04	
				Uso broncodilatadores último año 7 años	4%	RR	2,44	1,15–5,18	
Pullan ⁹¹ 1982 Reino Unido Ingreso IRA baja VRS+ <1 año	180/111	H	CP	Sibilantes a cualquier edad a los 10 años	19%	OR	2,24	1,45–3,45	2/5 (a, d); ingreso por IRA baja VRS+ <1 año; las IRA baja incluyen 109 BA; Encuesta de síntomas Importantes diferencias entre cohortes (tabaquismo y hermanos mayores) Menor riesgo de prick cutáneo positivo en cohortes expuesta
				Sibilantes primeros 4 años	15%	OR	2,51	1,54–4,09	
				Sibilantes últimos 2 años a los 10 años	13%	OR	1,77	0,98–3,18	
				Medicación antiasmática actual a 10 años	5%	DP	0%	ns	
				Test ejercicio caída FEV ₁ >15%	5%	DP	11%	(p<0,05)	
				Función pulmonar (% PEF para talla)	111%	DM	-10	(p<0,005)	
				Murray ⁸⁴ 1992 Reino Unido Ingreso por BA <1 año	101/73	H	CP	Sibilantes último año a los 5 años	
Medicación profiláctica último año 5 años	4,1%	DP	5,5%	ns					
Broncodilatadores último año a 5 años	5,5%	DP	27,4%	(p<0,0001)					
Osundwa ¹¹⁴ 1993 Qatar Ingreso por BA VRS+ <1 año	70/70	H	CR	Sibilantes recurrentes (≥3) a 2 años	12,9%	RR	3,44	1,77–6,69	2/5 (c, d); cohorte no expuesta: ingresos coetáneos por problema no respiratorios
Noble ⁸⁶ 1995 Reino Unido Ingreso por BA <1 año	101/73	H	CP	Sibilantes último año a los 9,5 años	17%	ORa	3,59	1,31–9,81	2/5 (a, e); encuesta de síntomas de asma (asma no definido)
				Asma último año a los 9,5 años	13%	ORa	4,43	1,63–12	
Reijonen ¹²² 1997 Finlandia Proteína catiónica eosinófilo >8	100	H	CP	Recurrencia de sibilantes a 16 semanas	40%	DP	36%	(p<0,01)	3/5 (c, d, e); ingresos por IRA con sibilantes y dificultad respiratoria <2 años; cohortes tratadas con budesonida (34), cromoglicato (34) y control (32)
				Recurrencia de sibilantes a 16 semanas	40%		Se 41%	Es 87%	

Proteína catiónica eosinófilo > 16				Recurrencia de sibilantes a 16 semanas	45%	DP	41%	(p<0,01)	Proteína catiónica del eosinófilo al ingreso
				Recurrencia de sibilantes a 16 semanas	45%		Se 26%	Es 96%	
Stein ¹⁰³ 1999 EE. UU. IRA baja por VRS <3 años	519/369	P	CP	Sibilantes infrecuentes (≤3/años) a 6 años		ORa	3,2	2,0–5,0	4/5 (a, c d, e) Cohortes expuesta y no expuesta proceden de cohorte de Tucson
				Sibilantes infrecuentes (≤3/años) a 8 años		ORa	2,5	1,5–4,3	Sibilantes infrecuentes para IRA por otros agentes OR 1,8 (1,1–2,9), o sin virus identificado OR 1,6 (1,1–2,4); no cambia con edad
				Sibilantes infrecuentes (≤3/años) a 11 años		ORa	1,7	1–2,9	
				Sibilantes infrecuentes (≤3/años) a 13 años		ORa	1,4	0,7–2,7	
				Sibilantes frecuentes (>3/años) a 6 años		ORa	4,3	2,2–8,7	
				Sibilantes frecuentes (>3/años) a 8 años		ORa	1,9	0,9–4,2	Sibilancias frecuentes para IRA VRS- OR 2 (1,1–3,5), independiente de la edad
				Sibilantes frecuentes (>3/años) a 11 años		ORa	2,4	1,3–4,6	No asociación entre IRA baja y posterior status atópico
				Sibilantes frecuentes (>3/años) a 13 años		ORa	1,4	0,7–2,6	IRA baja por VRS menor volumen espiratorio forzado a los 11 años
Weber ¹⁰⁴ 1999 Gambia Ingreso IRA baja VRS+ <1 año	105/102	H	CP	Sibilantes a los 19–25 meses; casos/100 niños/mes	0,3	RDI	7,33	3,10–17,54	3/5 (a, c, d); cohorte no expuesta I: emparejados por edad y domicilio de época epidémica; cohorte no expuesta II: época no epidémica
Albernaz ⁷³ 2000 Brasil Ingreso por BA <3 años	105/210	H	CP	Sibilantes recurrentes (≥2) al año	23,3%	ORa	4,9	2,9–8,3	1/5 (e); ingresados por BA <3 años; cohorte control poblacional aleatoria (en este grupo factor de riesgo: hermanos <5 años)
Arribas ⁷⁴ 2000 España Ingreso 1.º episodio BA <1 año	97/52	H	CP	Test metacolina positivo a 9–14 años	25,9%	OR	10,6	3,8–29,2	1/5 (d); cohorte no expuesta y sin enfermedad respiratoria o alergia; en expuestos con/sin sibilantes posteriores
				Prick test positivo a 9–14 años	5,7%	OR	8,0	2,3–27,8	Test de metacolina+ OR 6,5 (2,3–18,6)
Bont ⁷⁵ 2000 Holanda Interleucina-10	50/27	H	CP	Número episodio de sibilantes al año		ρ	0,42	(p=0,004)	2/5 (c, d); ingreso IRA baja VRS+ <13 meses
Ehlenfeld ¹⁰⁸ 2000 USA Eosinofilia al ingreso	43	H	CR	Sibilantes persistentes a los 7 años	22%	OR	4,5	1,2–17,2	1/5 (a); ingreso BA (sibilantes) VRS+ 2–18 meses; no ajuste multivariante
Larouch ¹¹³ 2000 Canadá Ingreso por BA <18 meses	42/42	H	CR	Asma diagnóstico médico a 17–35 años	38%	RR	3,20	1,29–7,94	Capacidad predictiva de la eosinofilia: Se: 60% (36–80%), Es: 75% (57–87%)
				Hiperreactividad bronquial (test de metacolina PC ₂₀ <8 mg/ml)	29%	RR	2,17	1,27–3,70	2/5 (a, d); cohorte control: 42 sujetos sin ingreso por bronquiolitis emparejados por edad y sexo
				FEV ₁ /FVC media (% predicho)	87	DM	-7	(p<0,0001)	Revisión de registros hospitalarios
Nafstad ¹²⁰ 2000 Noruega IRA baja <12 meses Obstrucción bronquial <2 años	3.048	P	CP	Asma a los 4 años	6,5%*	ORa	11,6	8,3–16,2	4/5 (a, c, d, e); cohorte de recién nacidos; asma: diagnóstico médico o síntomas en 12 meses previos;
				Asma a los 4 años	6,5%*	ORa	12,9	9,1–18,2	obstrucción bronquial: ≥2 episodios de síntomas o 1 de >1 mes

Tabla 4 (continuación)

Comparación Autor/año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios		
Reijonen ⁹³ 2000 Finlandia Edad > 12 meses	100	H	CP	Asma (≥ 2 episodios) a los 3 años	20%	ORa	4,1	1,6–10,4	3/5 (c, d, e); ingresos por IRA con sibilantes y dificultad respiratoria <2 años; cohortes tratadas con budesonida (34), cromoglicato (34) y control (32)		
				Antecedente de sibilancias	Asma (≥ 2 episodios) a los 3 años	5%	ORa	6,8		1,4–34,4	
				Dermatitis atópica	Asma (≥ 2 episodios) a los 3 años	16%	ORa	3,4		1,2–9,4	Presencia de mascota en el hogar disminuye el riesgo de asma
				Prick test alimentos a los 8 mes VRS+	Asma (≥ 2 episodios) a los 3 años	7%	ORa	9,5		2,5–36,7	
Sigurs ⁹⁸ 2000 Suecia Ingreso por BA VRS+ <1 año	47/93	H	CP	Asma a los 7,5 años	3%	ORa	12,7	3,4–47,1	4/5 (a, c, d, e); controles no expuestos: niños del mismo centro de salud, edad y sexo; asma: ≥ 3 episodios de obstrucción bronquial con diagnóstico médico		
				Asma último año a los 7,5 años	2%	OR	10,88	2,51–47,11			
Adler ¹¹⁶ 2001 EE. UU. IRA baja por VRS	86/78	H	CP	Hiperreactividad bronquial (metacolina) a los 12–19 meses	–	β	-0,29	ns	0/5; tabaquismo parental, asma materno y la exposición a hongos se asocian a menor capacidad residual funcional		
Calvo ¹⁰⁶ 2001 España Asma familiar	170	H	CR	Asma/sibilantes a ≤ 5 años	66,5%*	ORa	1,97	0,94–4,14	2/5 (a, e); ingreso por BA <2 años Capacidad predictiva de la eosinofilia >1% para sibilancias ≤ 5 años se 46%; Es 73,4%; para sibilancias a los 6–9 años: Se 48,3%; Es 65,4%		
				Asma/sibilantes a los 6–9 años	35,3%*	ORa	2,06	1,01–4,05			
Eosinofilia >1% al ingreso				Asma/sibilantes a ≤ 5 años	66,5%*	ORa	2,44	1,21–4,94			
				Asma/sibilantes a los 6–9 años	35,3%*	ORa	1,84	0,96–3,54			
Chung ⁷⁷ 2002 Korea	30	H	CP	RANTES pg/ml	65	DM	68	(p<0,05)	2/5 (a, c); ingresos por BA VRS+ < 8 meses RANTES y proteína catiónica eosinofílica (ng/ml) al ingreso Análisis expuestos con vs. sin sibilantes		
				Proteína catiónica del eosinófilo	21	DM	34	(p=0,06)			
Kotaniemi-Syrjanen ⁸² 2002 Finlandia	100	H	CP	Episodios precoces de sibilantes	Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	4,29	1,02–17,99	3/5 (a, d, e); ingreso por sibilantes 1–23 meses; Asma: uso antiinflamatorios, o ≥ 2 episodios de sibilantes o tos prolongada (4 sem) sin infección + test de ejercicio alterado Ajuste solo por edad y sexo	
				Dermatitis atópica	Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	4,11	1,42–11,84		
				IgE total >60 kU/l	Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	3,41	1,03–11,33		
				Eosinofilia	Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	7,02	2,26–21,79		
				Etiología VRS	Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	0,22	0,07–0,72		
				Prick test positivo	Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	5,22	1,79–15,22		
				Rinitis alérgica	Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	10,25	3,60–29,22		
Pala ⁸⁷ 2002 Suecia Ingreso por BA VRS+ <1 año	47/89	H	CP	Asma a los 7,5 años	1%	ORa	25,2	3,1–206	3/5 (a, b, d); Asma: episodio de obstrucción bronquial confirmado por médico; sibilantes: cualquier síntoma;		
Ploin ¹²⁴ 2002 Francia BA (1. ^a) <1 año	80/160	A	CC	Sibilantes a los 7,5 años	1%	ORa	58	7–461	Cohorte no expuesta poblacional 3/5 (a, c, d); casos: asmáticos activos; controles: reclutados en consultas		
				Asma a los 4–12 años		OR	5,8	3,2–10,7			

Schauer ⁹⁷ 2002 Alemania	42/84	H	CP	Ingreso por BA VRS+ <1 año	Sibilantes recurrentes (≥3) al año	3,5%	ORa	8,9	1,4-55,9	3/5 (a, d, e); cohorte no expuesta: 84 recién nacidos emparejados por nacimiento y sexo
				Madre fumadora en embarazo	Sibilantes recurrentes (≥3) al año		ORa	6,5	1,5-27,2	
Cifuentes ¹¹⁸ 2003 Chile	138	U	CP	BA VRS+ ingreso vs. no ingreso	N.º de episodios de sibilantes al año	2,34	DM	1,02	(p=0,06)	2/5 (a, e); BA (1.º episodio de sibilantes) atendidas en Urgencias <2 años; RRa regresión de Cox; no especifica si se analiza tiempo hasta recurrencias
				Asma materno	Sibilantes recurrentes al año		RRa	1,41	1,03-1,93	
				Antecedentes de Rinitis	N.º de episodios de sibilantes al año	2,07	DM	2,11	(p=0,008)	
					Sibilantes recurrentes al año		RRa	0,53	0,33-0,85	
Juntti ⁸⁰ 2003 Finlandia	76/76	H	CP	Ingreso por IRA VRS+ <2 años	Sibilantes recurrentes al año		RRa	1,46	0,99-2,15	Asma materno más frecuente en casos VRS+; dudas sobre ajuste; efecto paradójico protector (solo en VRS+)
					Sibilantes recurrentes al año		RRa	1,46	0,99-2,15	
					Sibilantes cualquier momento 6-10 años	48%	OR	1,76	0,92-3,36	
					Sibilantes últimos 12 meses a 6-10 años	24%	OR	0,93	0,44-1,98	
					Asma cualquier momento a 6-10 años	16%	OR	1,91	0,86-4,24	
					Asma antes de los 3 años	1%	OR	13,44	1,45-124	
					Prick positivo a 6-10 años	43%	OR	0,11	0,04-0,36	
					IgE elevado a 6-10 años	43%	OR	0,36	0,15-0,86	
Sampalis ⁹⁶ 2003 Canadá	2.415 / 20.254	H	CP	Ingreso prematuros 33-35 SG por IRA baja VRS+ <1 año	Atopia familiar	20%	OR	2,99	1,45-6,21	3/5 (a, c, d); cohorte no expuesta: ingreso por IRA VRS+ <2 años; cohorte no expuesta: controles poblacionales por edad y sexo No diferencias en espirometría
					Asma en hermano	13%	OR	3,89	1,66-9,12	
Singleton ¹⁰¹ 2003 EE. UU.	95/113	H	CP	Ingreso por asma a los 2 años	Ingreso por asma a los 2 años	1%	OR	8	6,7-9,6	3/5 (a, c, d); cohorte no expuesta: poblacional emparejada por SG, sexo y residencia
					Asma/hiperreactividad bronquiolitis 2-4 años	9%	RR	3,09	1,57-6,08	
					Sibilantes último año a los 5-8 años	36%	DP	7%	ns	
Goetghebuer ¹¹¹ 2004 Reino Unido	134/752	H	CC	Tos productiva a 5-8 años	Sibilancias con ejercicio a 5-8 años		RR	1,67	1,14-2,44	3/5 (a, d, e) Cohorte expuesta: muestra seleccionada de estudio mayor (dudas de sesgo de selección). Cohorte no expuesta: poblacional por edad y localidad No diferencias en asma > 5 años
					Sibilancias con ejercicio a 5-8 años		RR	4,70	1,39-15,9	
					BA con vs. sin sibilantes a los 6 años		OR	1,86	1,1-3,1	
Gómez ¹¹² 2004 España	71/32	H	CR	BA con vs. sin sibilantes a los 6 años	BA vs. controles (sangre cordón)		ORa	2,2	0,9-5,7	2/5 (a, d); casos ingresados con BA VRS+ con sibilantes posteriores; controles: sin sibilantes posteriores (46) y sangre de cordón de recién nacidos (706)
					BA con vs. sin sibilantes a los 6 años		ORa	2,2	0,9-5,7	
Gómez ¹¹² 2004 España	71/32	H	CR	Ingreso por BA viral <1 año	Asma diagnóstico médico a 19-24 años	6,2%	OR	5,9	1,1-23,47	1/5 (a); ingreso por BA viral <1 año cohorte no expuesta a BA: adultos voluntarios No diferencia en Prick test ni metacolina
					Tasa de pico espiratorio de flujo ml/s	7,94	DM	-0,94	(p=0,02)	

Tabla 4 (continuación)

Comparación Autor/año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Korppi ⁸¹ 2004 Finlandia Ingreso por IRA baja <2 años	51/45	H	CP	Asma diagnóstico médico a 18-20 años	11%	ORa	1,40	0,36-5,35	4/5 (a, b, d, e); cohorte expuesta: ingreso por IRA baja <2 años; cohorte no expuesta: niños emparejados por edad y sexo, de familias no atópicas
				Asma síntomas último año 18-20 años	11%	ORa	2,09	0,58-7,61	
				Hiperreactividad bronquial (metacolina PD ₂₀ <4,900)	32%	ORa	1,76	0,68-4,52	
				Función pulmonar alterada	31%	ORa	5,27	1,60-17,35	
Fjaerli ¹⁰⁹ 2005 Holanda Ingreso BA lactante	57/64	H	CR	Sibilantes recurrentes (≥3) a los 7 años	14%	OR	6,3	2,6-15,2	2/5 (a, b); ingresados por BA VRS+ (35) o VRS- (22); cohorte control: 64 escolares, por edad sin ingreso respiratorio 1.º año Alto porcentaje de casos con IRA baja previas (43% de los casos VRS+ vs. 32% de los VRS-) Otros parámetros afectados: FEV ¹
				Asma diagnosticado por médico a 7 años	8%	OR	14,1	4,9-40,3	
				Tratamiento de asma a 7 años	8%	OR	6,4	2,2-18,5	
				Función pulmonar (FVC tras β ₂)	1,81	DM	-0,12	0,004-0,22	
Hyvarinen ⁷⁸ 2005 Finlandia VRS+ vs. VRS- Asma parental Sibilantes a los 2 años	81	H	CP	Asma II a los 13,5-16 años	20%	OR	0,79	0,25-2,49	2/5 (a,d); ingreso por IRA baja (BA o neumonía) <2 años; Asma I: sibilantes agudos tratados en hospital o centro de salud, o antiinflamatorios; asma II: asma I y/o broncodilatadores en casa Resultados similares para asma I salvo para sibilantes a los 2 años que no es significativo
				Asma II a los 13,5-16 años	20%	OR	1,50	0,23-9,44	
				Asma II a los 13,5-16 años	20%	OR	4,21	1,06-16,69	
				Asma II a los 13,5-16 años	20%	OR	2,66	0,86-8,20	
				Asma II a los 13,5-16 años	20%	OR	11,45	1,24-105,49	
				Asma II a los 13,5-16 años	20%	OR	16,43	62,03-2.917	
Sigurs ⁹⁹ 2005 Suecia Ingreso por BA VRS+ <1 año	46/92	H	CP	Asma a los 13 años	5,4%	OR	6,8	2,7-17,3	4/5 (a, c, d, e); controles no expuestos: niños del mismo centro de salud, edad y sexo; asma: ≥3 episodios de obstrucción bronquial con diagnóstico médico
				Asma último año a los 13 años	3,3%	ORa	10,1	3,4-29,8	
Al-Shawwa ¹⁰⁵ 2006 EE. UU. Hospitalización	155	A	CR	Sibilantes recurrentes (≥1) al año	22%	OR	2,84	1,24-6,5	2/5 (a, d); 1.º episodio de sibilancias <2 años atendidos a nivel ambulatorio; no cohorte no expuesta.
				Sibilantes recurrentes (≥1) al año	47%	OR	6,28	2,84-13,88	
				Sibilantes recurrentes (≥1) al año	48,3%*	OR	2,57	1,25-5,28	
Piiippo-Savolainen ⁸⁹ 2006 Finlandia Historia familiar de asma	83	H	CP	Asma diagnóstico médico a 18-20 años	29%*	OR	16,11	1,66-156,46	3/5 (a, c, d); ingresos por BA <2 años
						OR	5,77	0,99-33,68	

Tabla 4 (continuación)

Comparación Autor/año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios	
Ramsey ⁹² 2007 EE. UU. BA en <1 año con riesgo atópico	56	P	CP	Asma a los 7 años	8,6%	ORa	2,77	1,23–6,22	5/5 (a, b, c, d, e); niños con algún padre atópico; asma: diagnóstico médico +1 episodio año previo; sibilantes recurrentes: 2 episodios año previo	
				Sibilantes recurrentes a los 7 años		ORa	2,61	1,14–5,94		
Simoes ¹²³ 2007 Multicéntrico (6 países) Palivizumab	191/230	H	CP	Sibilantes recurrentes (≥ 3) con diagnóstico médico a 2 años	16%	ORa	0,43	0,23–0,76	2/5 (c, e); prematuros expuestos a palivizumab y que no ingresan por infección VRS y no expuestos; cohortes heterogéneas	
Cassimos ¹⁰⁷ 2008 Grecia	189/60	H	CR	Lactancia materna <3 meses	Asma a los 5–9 años	57,1%*	ORa	8,4	3,1–22,4	2/5 (a,e); ingreso por BA VRS+ <1 año Asma si 2 criterios de: diagnóstico médico, > 1 tratamiento antiasma y síntomas
				Pruebas cutáneas positivas	Asma a los 5–9 años	57,1%*	ORa	7,1	2,8–18,1	
				Sexo masculino	Asma a los 5–9 años	57,1%*	ORa	5	2,2–11,5	Cohorte no expuesta para estudio espirometría (60)
				Humedad en casa	Asma a los 5–9 años	57,1%*	ORa	2,9	1,3–6,3	Los pacientes con asma (108) tuvieron peor función pulmonar (FEV ¹ , FEF50 y PEFR) que los casos sin asma y controles
				Fumadores en casa	Asma a los 5–9 años	57,1%*	ORa	4	1,8–9,2	

A: ambulatorio; BA: bronquiolitis aguda; CC: casos y controles; CCI: coeficiente de correlación intraclase; CIE: códigos de la clasificación internacional de enfermedades; CP: cohortes; CR: cohortes retrospectivo; E: entorno asistencial; Ec: estudio ecológico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EE: estimador de efecto; EPC: enfermedad pulmonar crónica; ET: estudio transversal; D: diseño epidemiológico; DBP: displasia broncopulmonar; DM: diferencia de medias; DMA: DM ajustada; DP: diferencia de porcentajes; H: hospital; I: cuidados intensivos; IA: incidencia acumulada; IRA: infección respiratoria aguda; K: kappa; Kp: kappa ponderado; LBA: lavado broncoalveolar; MPV: metapneumovirus; N (CE/CC): tamaño muestral (cohorte expuesta o casos / cohorte control o controles); ns: no significativo; P: poblacional; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RDAI: Respiratory Distress Assessment Instrument; RDI: razón de densidades de incidencia; RGC: riesgo grupo control; SG: semanas de gestación; U: servicio de Urgencias; VM: ventilación mecánica; VRS: virus respiratorio sincitial; β : coeficiente de regresión; ρ : coeficiente de correlación.

edad mayor de 12 meses, asma o atopia familiar, madre fumadora en el embarazo o en la primera infancia, ingreso hospitalario, prematuridad, sexo masculino y humedad del domicilio. En cuanto a marcadores de riesgo, presentes en el ingreso o en las semanas posteriores al mismo, se han considerado: la proteína catiónica del eosinófilo, la eosinofilia, la IgE total elevada, el prick test a alérgenos positivo y ciertas citoquinas. Las características metodológicas de los estudios son similares a las mencionadas anteriormente para los estudios de riesgo de asma, ya que muchos son comunes. No se ha realizado enmascaramiento en la valoración del efecto y, aunque en 20 estudios se ha realizado ajuste multivariante^{73,81,82,86-88,92,93,97-99,103,106,107,110,111,118,120,121,123}, el control ha sido en algunos de ellos incompleto o incorrecto. Las series con seguimientos más prolongados son muy reducidas y con alto riesgo de sesgos de selección o pérdidas. En algunos estudios se ha evaluado la tendencia del riesgo a lo largo de diversos momentos de la infancia^{80,91,101,103}.

Una revisión sistemática del año 2000¹²⁵ resume los resultados de 4 estudios sobre riesgo de sibilantes recurrentes en pacientes con antecedente de BA por VRS en comparación con niños no expuestos. En 2007, Pérez-Yarza et al¹²⁶ realizaron una revisión sistemática de 12 estudios sobre riesgo de sibilantes recurrentes y asma asociado al antecedente de infección por VRS, en su mayoría con ingreso, no pudiendo ofrecer medidas agrupadas por la heterogeneidad observada.

Consistencia entre estudios

Aunque existe cierta tendencia en las estimaciones de riesgos por edades, se observa una heterogeneidad entre estudios solo parcialmente explicable por las diferencias metodológicas. Los parámetros que más influyen en las diferencias son la edad de seguimiento (a menor edad, mayor riesgo de sibilantes recurrentes), la diferenciación de formas activas o solo antecedente de síntomas (menor riesgo de formas activas) y la consideración de diagnóstico de asma, con o sin confirmación médica (riesgos menores que para sibilantes). Las diferencias relacionadas con la exposición, diagnóstico clínico (BA o IRA bajas) o etiología (VRS u otros) parecen más debidas a su irregular distribución en los estudios revisados, que a un efecto real.

Estimación de sesgos

Existe un alto riesgo de sesgos de selección, confusión y clasificación. La inclusión de pacientes con sibilantes previos al episodio de BA o IRA puede sobrevalorar el riesgo asociado a dicha exposición; de hecho, es excepcional que se excluyan esos pacientes. Cuando la selección de pacientes se vincula al hallazgo de VRS, es más probable que se incurra en ese sesgo, ya que aunque dicho virus se identifica con más frecuencia en los casos de BA, su presencia no asegura el diagnóstico. Igualmente, es probable que en las cohortes con seguimiento largo, las muestras de pacientes incluidos tengan un cierto sesgo de selección por asociarse a la presencia de síntomas con el contacto con el entorno asistencial y la participación en el estudio.

A pesar de que se ha realizado ajuste multivariante en algunos de los estudios, no se puede garantizar que la

existencia de asociación entre BA y asma se deba a un fenómeno de confusión vinculado a un mayor riesgo atópico o a una mayor hiperreactividad bronquial (previa al episodio de BA) en las cohortes expuestas, no adecuadamente controlado en el análisis. En este sentido, al requerir la exposición estudiada el ingreso hospitalario, no podemos distinguir si dicho ingreso expresa la exposición o es una manifestación preliminar del efecto en un paciente previamente predispuesto.

Por último, puede existir un cierto sesgo de clasificación cuando la medida del efecto se basa en la declaración de síntomas por padres o pacientes, o bien, cuando los criterios de definición de asma no son válidos. No obstante, la repercusión de este sesgo podría ser menor ya que, a diferencia de los mencionados anteriormente, afectaría más a la magnitud que a la dirección de los hallazgos, salvo que el error de clasificación fuera diferencial (mayor tendencia a clasificar como asma los síntomas de la cohorte expuesta).

Precisión de las estimaciones

Si bien existen estudios con tamaño muestral suficiente y una tendencia clara para establecer con suficiente precisión la asociación entre ingreso por BA o IRA baja y sibilantes recurrentes en la primera infancia, la información sobre el riesgo de asma en la adolescencia o edad adulta está basada en estudios con pequeño tamaño muestral, lo que podría originar cierta imprecisión en las estimaciones de riesgo.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación

La frecuencia de sibilantes recurrentes a 1-2 años de un ingreso por BA o IRA de vías bajas varía entre el 14-72% (mediana 44%). A los 3-4 años del 27-70% (mediana 57%). De los 5-10 años de 8-76% (mediana 34%); con formas activas del 8-47% (mediana 23%). De los 10-15 años del 6-42% (mediana 22%); para formas activas el intervalo es similar (mediana 17%). Por encima de los 15 años del 17-50% (mediana 27%); para formas activas la mediana es del 22%. Las medianas para las estimaciones de frecuencias correspondientes a casos con VRS solo son discretamente superiores (medianas un 4% superiores), mientras que para las estimaciones basadas en diagnóstico de asma resultan globalmente un 10% inferiores a las de sibilantes recurrentes (medianas del 29 y 39%); para ambos parámetros la relación se invierte al aumentar la edad: a mayor edad mayores son las cifras asociadas a casos de VRS y diagnóstico de asma. La frecuencia observada en las BA es mayor que la de las IRA bajas en general (17% superior), aunque esta diferencia parece debida al predominio de cohortes de BA en los estudios con seguimiento más corto. La gran heterogeneidad existente impide realizar estimaciones agrupadas de las distintas edades y medidas de efecto, no obstante, puede considerarse que la frecuencia es más alta en los primeros años de vida, reduciéndose al aumentar la edad.

El ingreso por BA o IRA baja parece ser un factor de riesgo de sibilantes recurrentes en la primera infancia. Los estudios con seguimiento a 1-2 años del ingreso^{73,80,97,114} encuentran riesgos significativos (RR u OR) entre 3,4-13,4. Entre los 3-4 años^{101,120} el riesgo se mantiene en cifras entre 3-11,6. Entre los 5-10 años^{83,84,86,91,92,103,124}, encontramos un menor

riesgo, no siempre significativo^{80,91,101} entre 0,9–5,8; no obstante, en 3 trabajos^{87,98,109} se han observado cifras de OR mucho más altas (entre 10–25,2), aunque existen dudas sobre la validez del riesgo de asma en las cohortes no expuestas (sorprendentemente bajas). En un amplio estudio de cohortes con ajuste multivariante, se ha observado que el riesgo significativo existente hasta los 6 años (OR entre 3,2–4,3) descendía a los 13 años (OR 1,4), dejando de ser significativo¹⁰³. No obstante algún otro trabajo ha encontrado riesgos significativos a esta edad⁹⁹. A edades posteriores encontramos cifras similares, con resultados significativos en 2 trabajos sin ajuste multivariante^{112,113} y no significativos en otro con ajuste⁸¹. En algunos de estos estudios, incluso en ausencia de asociación entre el antecedente de BA o IRA baja y el asma, los pacientes expuestos tenían una mayor hiperreactividad bronquial o peores parámetros de función pulmonar^{74,81,91,100,109,113}.

De las covariables relacionadas se ha encontrado asociación entre sibilantes recurrentes o asma y la proteína catiónica del eosinófilo^{77,122}, la eosinofilia^{78,82,106,108,121}, la edad >12 meses⁹³, la dermatitis atópica^{82,93}, la rinitis alérgica^{78,82}, el prick test positivo^{82,93,107}, la IgE elevada⁸², el asma familiar^{106,118}, ciertas citoquinas^{75,77,89}, madre fumadora en el embarazo o primera infancia o fumadores en el domicilio^{89,97,107}, el ingreso hospitalario^{105,118}, el sexo masculino^{105,107}, y una lactancia materna <3 meses¹⁰⁷. Las medidas de riesgo encontradas para cada variable son heterogéneas y su magnitud no permite establecer una predicción del riesgo de asma en pacientes concretos. De hecho las estimaciones de validez predictiva encontradas para la eosinofilia^{106,108} y para la proteína catiónica del eosinófilo¹²² resultan poco útiles.

El hallazgo de VRS en BA o IRA baja se ha asociado a menor riesgo de asma^{82,88,93,105}, aunque en un estudio con seguimiento de un año se encontró la asociación inversa¹¹⁸. Esta asociación puede ser el resultado de algún sesgo de selección por tener lugar los casos con VRS en niños más pequeños, y los debidos a otros virus en niños más mayores, entre los que es más frecuente que se incluyan los episodios de broncoespasmo en pacientes predispuestos. Se ha documentado en BA por metapneumovirus un riesgo similar o superior al observado en las BA debidas a otros virus¹¹⁰.

Una revisión sistemática del año 2000¹²⁵, de calidad media, resume los resultados de 4 estudios incluidos en este documento, encontrando que el antecedente de BA por VRS en el primer año de vida se asociaba a sibilantes recurrentes (≥ 3) hasta los 5 años de vida (OR 5,5; 2,4–12,6), pero no de los 5–10 años (OR 2,4; 0,7–8,4). En la revisión sistemática de Pérez-Yarza et al¹²⁶, sobre 12 estudios, se observó un amplio intervalo de riesgos de sibilantes recurrentes o asma, no agrupables, y una clara disminución del mismo a mayor edad de seguimiento.

En la cohorte de recién nacidos de Tucson, Martínez et al¹²⁷ encontraron que el 40,8% de los niños con sibilantes antes de los 3 años persistían a los 6 años. No obstante, en este estudio no se estimó el riesgo asociado a episodios de IRA baja o BA.

Grado de relación con la pregunta clínica

La evidencia disponible puede ser considerada indirecta fundamentalmente por las limitaciones del factor de

exposición considerado (ingreso por BA o IRA baja), que no permite diferenciar el riesgo preexistente (que puede favorecer el ingreso) del atribuible al episodio infeccioso (formas graves de la enfermedad), aunque se recurra a ajuste multivariante. Asimismo, resulta complejo valorar la importancia clínica de las medidas de efecto consideradas, por la valoración subjetiva de los síntomas, la ausencia de medición del grado de afectación de los pacientes y el empleo de criterios poco definidos o heterogéneos de asma.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia

Existen dudas sobre la representatividad de las muestras de pacientes incluidos en los estudios y su aplicabilidad al conjunto de BA, por haber muchos trabajos que recogen distintas IRA de vías bajas (incluyendo neumonías y bronquitis) o infecciones por VRS (sin perfil clínico definido), en ocasiones con sibilantes previos. Por otra parte, no está claro si la evidencia disponible es aplicable a las BA atendidas en el medio extrahospitalario.

Balance coste-beneficio-riesgo

No existe información aplicable a nuestro medio sobre el impacto del riesgo de asma en los pacientes con BA. En un estudio¹¹⁹ se ha evaluado la morbilidad posterior a un ingreso por IRA baja por VRS, fundamentalmente consultas e ingresos por episodios de sibilantes.

Estimación del impacto de futuros estudios

Para establecer la magnitud del riesgo de sibilantes recurrentes o asma asociado a la BA, serían necesarios estudios de cohortes de recién nacidos suficientemente numerosas, en los que se valorara el riesgo basal y el atribuible a la aparición de una BA. En estos estudios se deberían emplear criterios explícitos y válidos de BA, seguimientos prolongados y completos y medidas de efecto que valoren el riesgo de asma de forma apropiada y precisa.

Financiación

Financiado con una beca de la Fundación-Hospital Torre Vieja (código de protocolo: BECA0001).

Conflictos de intereses

Todos los autores implicados en la elaboración de este documento han realizado una declaración explícita de los conflictos de intereses por escrito. No constan conflictos de intereses que puedan influir en el contenido de este documento. No obstante, algunos autores (JFS, JMEB y SLLA) han declarado su participación en ponencias, congresos y proyectos patrocinados por distintas empresas de la industria farmacéutica relacionadas con el tema tratado (ALK-Abello, GSK y MSD).

Agradecimientos

A María García-Puente Sánchez del Hospital de Torrevieja de Alicante y a Beatriz Muñoz Martín del Complejo Asistencial de Zamora por su labor como documentalistas.

Anexo 1. Miembros del Grupo de Revisión (del Proyecto aBREVIADO) (por orden alfabético)

Jesús M. Andrés de Llano, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de Palencia, Palencia

María Aparicio Rodrigo, Centro de Salud Entrevías, Área 1 de Atención Primaria, SERMAS, Madrid

Ana Fe Bajo Delgado, Servicio de Pediatría, Hospital Virgen Concha Zamora

Albert Balaguer, Servicio de Pediatría, Hospital General de Catalunya, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona

Antonio Bonillo, Servicio de Pediatría, Hospital de Torrecárdenas, Almería

José Cristóbal Buñuel Álvarez, Centro de Salud, ABS Girona-4, ICS, Gerona

Andrés Canut Blasco, Sección Microbiología, Hospital Santiago Apóstol, Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Vitoria

José María Eiros Bouza, Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Facultad de Medicina de Valladolid, Valladolid

Jordi Fàbrega Sabaté, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

José Elviro Fernández Alonso, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de Palencia, Palencia

Mercedes Fernández Rodríguez, Centro de Salud EAP Potes, SERMAS, Madrid

Santiago Lapeña López de Armentia, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de León, León

Javier López Ávila, Centro de Salud San Bernardo Oeste, Salamanca

Cristina Molinos Norriella, Servicio de Pediatría, Hospital de Cabueñes, Gijón

Gloria Orejón de Luna, Centro de Salud General Ricardos, Área 11 de Atención Primaria, SERMAS, Madrid

Svetlana Todorovic, Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria

Documentalistas: María García-Puente Sánchez, Hospital de Torrevieja, Alicante y Beatriz Muñoz Martín, Complejo Asistencial, Zamora

Bibliografía

- González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Grupo de Revisión y panel de expertos de la Conferencia del Proyecto aBREVIADO. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (I): metodología y recomendaciones. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(3):221.e1-33.
- Opavsky MA, Stephens D, Wang EE. Testing models predicting severity of respiratory syncytial virus infection on the PICNIC RSV database. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1217-20.
- Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC)

- prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995;126:212-9.
- Langley JM, LeBlanc JC, Wang EE, Law BJ, MacDonald NE, Mitchell I, et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian pediatric hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study. *Pediatrics*. 1997;100:943-6.
- El-Radhi AS, Barry W, Patel S. Association of fever and severe clinical course in bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1999;81:231-4.
- Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child*. 2000;83:317-9.
- Neves Barreira J, Fonseca C, Cardoso M, Azevedo A, Bonito Vítor A. Relación entre el subtipo del virus respiratorio sincitial y la gravedad clínica en la bronquiolitis. *An Esp Pediatr*. 2001;54:559-66.
- Eriksson M, Bennet R, Rotzen-Ostlund M, von Sydow M, Wirtgart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr*. 2002;91:593-8.
- Fasheh Youssef W, Roca Martínez J, Domingo Garau A, Trenches Sainz de la Maza V, Puigarnau Vallhonrat R, Luaces Cubells C, et al. Bronquiolitis aguda: influencia de la clínica en la respuesta al salbutamol y la duración de la estancia hospitalaria. Estudio prospectivo de 98 pacientes. *Rev Esp Pediatr*. 2002;58:315-20.
- Duppenthaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter JP, Aebi C. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2004;89:961-5.
- Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. 2005;115:e7-14.
- Sritippayawan S, Prapphal N, Wong P, Tosukhowong P, Samransamruajkit R, Deerojanawong J. Environmental tobacco smoke exposure and respiratory syncytial virus infection in young children hospitalized with acute lower respiratory tract infection. *J Med Assoc Thai*. 2006;89:2097-103.
- Chatzimichael A, Tsalkidis A, Cassimos D, Gardikis S, Tripsianis G, Deftereos S, et al. The role of breastfeeding and passive smoking on the development of severe bronchiolitis in infants. *Minerva Pediatr*. 2007;59:199-206.
- Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-Hubinger AM, Schildgen O, Weimann E, et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr*. 2007;166:1273-83.
- Bont L, Kavelaars A, Heijnen CJ, van Vught AJ, Kimpen JL. Monocyte interleukin-12 production is inversely related to duration of respiratory failure in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2000;181:1772-5.
- Hanna S, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2003;92:430-4.
- Eisenhut M, Thorburn K, Ahmed T. Transaminase levels in ventilated children with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2004;30:931-4.
- Almeida Jr AA, Da Silva MTN, Almeida CCB, Jacomo ADN, Nery BM, Ribeiro JD. Association between ventilation index and time on mechanical ventilation in infants with acute viral bronchiolitis. *Jornal de Pediatria*. 2005;81:466-70.
- Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HK. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*. 2006;61:611-5.

20. Almeida-Junior AA, da Silva MT, Almeida CC, Ribeiro JD. Relationship between physiologic deadspace/tidal volume ratio and gas exchange in infants with acute bronchiolitis on invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:372-7.
21. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child.* 1991;145:151-5.
22. Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac Jr MO, McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:1207-14.
23. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics.* 1998;101:617-9.
24. Voets S, van Berlaer G, Hachimi-Idrissi S. Clinical predictors of the severity of bronchiolitis. *Eur J Emerg Med.* 2006;13:134-8.
25. Moler FW, Ohmit SE. Severity of illness models for respiratory syncytial virus-associated hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1234-40.
26. Bonillo Perales A, DiezDelgado Rubio J, Ortega Montes A, Infante Marquez P, Jimenez Liria M, Batlles Garrido J, et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el ImpactRSV Study Group. *An Esp Pediatr.* 2000;53:527-32.
27. Gonzalez Garcia H, Garcia Garcia F, Fernandez Alonso J, Izquierdo Lopez B, Pino Vazquez A, Blanco Quiros A. Estudio clínicoepidemiológico de la bronquiolitis aguda. *An Esp Pediatr.* 2000;53:520-6.
28. Kaneko M, Watanabe J, Ueno E, Hida M, Sone T. Risk factors for severe respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract infection in children. *Pediatr Int.* 2001;43:489-92.
29. Aguilera Olmos R, Tosca Segura R, López Sánchez C, Modesto Alapont V, Tarazona I, Gil E, et al. Bronquiolitis en el primer mes de vida. *Rev Esp Pediatr.* 2002;58:330-4.
30. Chan PW, Lok FY, Khatijah SB. Risk factors for hypoxemia and respiratory failure in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2002;33:806-10.
31. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:322-4.
32. Smyth RL, Mobbs KJ, O'Hea U, Ashby D, Hart CA. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: disease severity, interleukin-8, and virus genotype. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33:339-46.
33. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr.* 2003;143:S133-41.
34. Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr.* 2003;143:S142-9.
35. Fjaerli HO, Farstad T, Bratli D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993-2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatr.* 2004;4:25.
36. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 912 infants and children hospitalized for treatment of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:267-9.
37. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Variables explaining the duration of hospitalization in children under two years of age admitted with acute airway infections: does respiratory syncytial virus have a direct impact? *Klin Padiatr.* 2004;216:7-15.
38. Domingo A, Trench V, Fasheh W, Quintillá J, Caritg J, Luaces C. Bronquiolitis: factores predictivos de la duración del ingreso hospitalario. *Pediatr Cat.* 2005;65:77-81.
39. Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Ann Emerg Med.* 2006;48:441-7.
40. Fodha I, Vabret A, Ghedira L, Seboui H, Chouchane S, Dewar J, et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: association between viral load, virus subgroup, and disease severity. *J Med Virol.* 2007;79:1951-8.
41. Kho N, Kerrigan JF, Tong T, Browne R, Knilans J. Respiratory syncytial virus infection and neurologic abnormalities: retrospective cohort study. *J Child Neurol.* 2004;19:859-64.
42. Chevret L, Mbieleu B, Essouri S, Durand P, Chevret S, Devicor D. Bronchiolitis treated with mechanical ventilation: prognosis factors and outcome in a series of 135 children. *Arch Pediatr.* 2005;12:385-90.
43. Flamant C, Hallalel F, Nolent P, Chevalier JY, Renolleau S. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in children: from short mechanical ventilation to extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Pediatr.* 2005;164:93-8.
44. Kneyber MC, Blusse van Oud-Alblas H, van Vliet M, Uiterwaal CS, Kimpen JL, van Vught AJ. Concurrent bacterial infection and prolonged mechanical ventilation in infants with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *Intensive Care Med.* 2005;31:680-5.
45. Lopez Guinea A, Casado Flores J, Martin Sobrino MA, Espinola Docio B, de la Calle Cabrera T, Serrano A, et al. Severe bronchiolitis. Epidemiology and clinical course of 284 patients. *An Pediatr (Barc).* 2007;67:116-22.
46. Walsh P, Cunningham P, Rothenberg SJ, O'Doherty S, Hoey H, Healy R. An artificial neural network ensemble to predict disposition and length of stay in children presenting with bronchiolitis. *Eur J Emerg Med.* 2004;11:259-64.
47. Walsh P, Rothenberg SJ, O'Doherty S, Hoey H, Healy R. A validated clinical model to predict the need for admission and length of stay in children with acute bronchiolitis. *Eur J Emerg Med.* 2004;11:265-72.
48. Brooks AM, McBride JT, McConnochie KM, Aviram M, Long C, Hall CB. Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 1999;104:463-7.
49. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The Impact of Dual Viral Infection in Infants Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit Associated with Severe Bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008.
50. Trefny P, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:302-6.
51. Martínez Baylach J, Retana Castán A, Cubells Rieró J. Estudio clínico y epidemiológico de la bronquiolitis aguda en pacientes menores de un año de edad. *Acta Pediatr Esp.* 2004;62:275-80.
52. Somech R, Tal G, Gilad E, Mandelberg A, Tal A, Dalal I. Epidemiologic, socioeconomic, and clinical factors associated with severity of respiratory syncytial virus infection in previously healthy infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2006;45:621-7.
53. Al-Shawwa B, Al-Huniti N, Weinberger M, Abu-Hasan M. Clinical and therapeutic variables influencing hospitalisation for bronchiolitis in a community-based paediatric group practice. *Prim Care Respir J.* 2007;16:93-7.
54. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:483-90.
55. Struck A, Forster J, Ihorst G, Werchau H, König W, König B. Respiratory syncytial virus: G gene genotype and disease severity. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:1000-2.

56. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2004;113:1728–34.
57. Rovira Girabal N, Ricart Campos S, Curcoy Barcenilla AI, Trenchs Sainz De La Maza V, Luaces Cubells C. Febrile bronchiolitis. Co-existence with urinary infection in infants under 3 months of age. *Revista Espanola de Pediatria*. 2008;64:136–9.
58. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979–1997. *J Infect Dis*. 2001;183:16–22.
59. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection—a systematic review. *Crit Care*. 2006;10:R107.
60. Ng YT, Cox C, Atkins J, Butler IJ. Encephalopathy associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Child Neurol*. 2001;16:105–8.
61. Sweetman LL, Ng YT, Butler IJ, Bodensteiner JB. Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol*. 2005;32:307–10.
62. Purcell K, Fergie J. Driscoll Children’s Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:418–23.
63. Wilson J, Rowlands K, Rockett K, Moore C, Lockhart E, Sharland M, et al. Genetic variation at the IL10 gene locus is associated with severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191:1705–9.
64. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics*. 1987;79:939–45.
65. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1991;118:807–11.
66. Wang EE, Law BJ, Stephens D, Langley JM, MacDonald NE, Robinson JL, et al. Study of interobserver reliability in clinical assessment of RSV lower respiratory illness: a Pediatric Investigators Collaborative Network for Infections in Canada (PICNIC) study. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22:23–7.
67. Walsh P, Gonzales A, Satar A, Rothenberg SJ. The interrater reliability of a validated bronchiolitis severity assessment tool. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22:316–20.
68. Liu LL, Gallaher MM, Davis RL, Rutter CM, Lewis TC, Marcuse EK. Use of a respiratory clinical score among different providers. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:243–8.
69. Santanello NC, Norquist JM, Nelsen LM, Williams VS, Hill CD, Bisgaard H. Validation of a pediatric caregiver diary to measure symptoms of postacute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40:31–8.
70. Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child*. 1972;123:227–8.
71. Becker AB, Nelson NA, Simons FE. The pulmonary index. Assessment of a clinical score for asthma. *Am J Dis Child*. 1984;138:574–6.
72. Ferrer J. Terapia inhalatoria en el lactante. *An Esp Pediatr*. 1992;36(Suppl 49):160–3.
73. Albernaz EP, Menezes AM, Cesar JA, Victora CG, Barros FC. Hospitalization for bronchiolitis: a risk factor for recurrent wheezing. *Cad Saude Publica*. 2000;16:1049–57.
74. Arribas J, Colas C, Sebastian A, Larraga R, Olivares JL, Pastor I, et al. Atopy and pulmonary function abnormalities in children with a history of acute bronchiolitis. *J Asthma*. 2000;37:73–80.
75. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JT, et al. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1518–23.
76. Bont L, Steijn M, Van Aalderen WM, Brus F, Th Draaisma JM, Van Diemen-Steenvoorde RA, et al. Seasonality of long term wheezing following respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Thorax*. 2004;59:512–6.
77. Chung HL, Kim SG. RANTES may be predictive of later recurrent wheezing after respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:463–7.
78. Hyvarinen M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Korppi M. Teenage asthma after severe infantile bronchiolitis or pneumonia. *Acta Paediatr*. 2005;94:1378–83.
79. Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2007;96:1464–9.
80. Juntti H, Kokkonen J, Dunder T, Renko M, Niinimäki A, Uhari M. Association of an early respiratory syncytial virus infection and atopic allergy. *Allergy*. 2003;58:878–84.
81. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38:155–60.
82. Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi M. Wheezing requiring hospitalization in early childhood: predictive factors for asthma in a six-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:418–25.
83. Mok JY, Simpson H. Outcome of acute lower respiratory tract infection in infants: preliminary report of seven-year follow-up study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285:333–7.
84. Murray M, Webb MS, O’Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1992;67:482–7.
85. Nagayama Y, Tsubaki T, Nakayama S, Sawada K, Taguchi K, Tateno N, et al. Gender analysis in acute bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:29–36.
86. Noble V, Murray M, Webb MS, Alexander J, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1997;76:315–9.
87. Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Metcalfe C, Sigurs N, Openshaw PJ. Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J*. 2002;20:376–82.
88. Piippo-Savolainen E, Korppi M, Korhonen K, Remes S. Adult asthma after non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: subgroup analysis of the 20-year prospective follow-up study. *Pediatr Int*. 2007;49:190–5.
89. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Early predictors for adult asthma and lung function abnormalities in infants hospitalized for bronchiolitis: a prospective 18- to 20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27:341–9.
90. Pitrez PM, Stein RT, Stuermer L, Macedo IS, Schmitt VM, Jones MH, et al. Rhinovirus and acute bronchiolitis in young infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:417–20.
91. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:1665–9.
92. Ramsey CD, Gold DR, Litonjua AA, Sredl DL, Ryan L, Celedon JC. Respiratory illnesses in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:150–6.
93. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjanen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics*. 2000;106:1406–12.
94. Rooney JC, Williams HE. The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr*. 1971;79:744–7.

95. Saga R, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in wheezy infants. *Chest*. 2001;119:685-90.
96. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr*. 2003;143:S150-6.
97. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J*. 2002;20:1277-83.
98. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1501-7.
99. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:137-41.
100. Sims DG, Downham MA, Gardner PS, Webb JK, Weightman D. Study of 8-year-old children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Br Med J*. 1978;1:11-4.
101. Singleton RJ, Redding GJ, Lewis TC, Martinez P, Bulkow L, Morray B, et al. Sequelae of severe respiratory syncytial virus infection in infancy and early childhood among Alaska Native children. *Pediatrics*. 2003;112:285-90.
102. Soferman R, Bar-Zohar D, Jurgenson U, Fireman E. Soluble CD14 as a predictor of subsequent development of recurrent wheezing in hospitalized young children with respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:545-8.
103. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-5.
104. Weber MW, Milligan P, Giadom B, Pate MA, Kwara A, Sadiq AD, et al. Respiratory illness after severe respiratory syncytial virus disease in infancy in The Gambia. *J Pediatr*. 1999;135:683-8.
105. Al-Shawwa B, Al-Huniti N, Abu-Hasan M. Respiratory Syncytial Virus bronchiolitis and risk of subsequent wheezing: A matter of severity. *Pediatric Asthma, Allergy and Immunology*. 2006;19:26-30.
106. Calvo Rey C, Garcia Garcia M, Albanil Ballesteros M. Bronquiolitis y obstrucción bronquial recurrente: ¿es la eosinofilia un factor de riesgo? *An Esp Pediatr* 2001;55:511-6.
107. Cassimos DC, Tsalkidis A, Tripsianis GA, Stogiannidou A, Anthracopoulos M, Ktenidou-Kartali S, et al. Asthma, lung function and sensitization in school children with a history of bronchiolitis. *Pediatr Int*. 2008;50:51-6.
108. Ehlenfeld DR, Cameron K, Welliver RC. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Pediatrics*. 2000;105:79-83.
109. Fjaerli HO, Farstad T, Rod G, Ufert GK, Gulbrandsen P, Nakstad B. Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr*. 2005;5:31.
110. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellan A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:458-64.
111. Goetghebuer T, Isles K, Moore C, Thomson A, Kwiatkowski D, Hull J. Genetic predisposition to wheeze following respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:801-3.
112. Gomez R, Colas C, Sebastian A, Arribas J. Respiratory repercussions in adults with a history of infantile bronchiolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:447-51.
113. Larouch V, Rivard G, Deschesnes F, Goulet R, Turcotte H, Boulet LP. Asthma and airway hyper-responsiveness in adults who required hospital admission for bronchiolitis in early childhood. *Respir Med*. 2000;94:288-94.
114. Osundwa VM, Dawod ST, Ehlayel M. Recurrent wheezing in children with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in Qatar. *Eur J Pediatr*. 1993;152:1001-3.
115. Sznajder M, Stheneur C, Albonico V, Dib S, Cau D, Chevallier B. Respiratory development of 5- to 6- year-old children experiencing a first bronchiolitis episode before age one. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2005;37:392-6.
116. Adler A, Ngo L, Tager IB. Association of tobacco smoke exposure and respiratory syncytial virus infection with airways reactivity in early childhood. *Pediatric Pulmonology*. 2001;32:418-27.
117. Broughton S, Sylvestre KP, Fox G, Zuckerman M, Smith M, Milner AD, et al. Lung function in prematurely born infants after viral lower respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1019-24.
118. Cifuentes L, Caussade S, Villagran C, Darrigrande P, Bedregal P, Valdivia G, et al. Risk factors for recurrent wheezing following acute bronchiolitis: a 12-month follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:316-21.
119. Elphick HE, Ritson S, Rigby AS, Everard ML. Phenotype of acute respiratory syncytial virus induced lower respiratory tract illness in infancy and subsequent morbidity. *Acta Paediatr*. 2007;96:307-9.
120. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Early respiratory infections and childhood asthma. *Pediatrics*. 2000;106:E38.
121. Piippo-Savolainen E, Remes S, Korppi M. Does blood eosinophilia in wheezing infants predict later asthma? A prospective 18-20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:163-9.
122. Reijonen TM, Korppi M, Kuikka L, Savolainen K, Kleemola M, Mononen I, et al. Serum eosinophil cationic protein as a predictor of wheezing after bronchiolitis. *Pediatric pulmonology*. 1997:397-403.
123. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr*. 2007;151:34, e1-42, e1.
124. Ploin D, Foucaud P, Lemaire JP, Chevallier B, Langue J, Chapuis FR, et al. Risk factors for early bronchiolitis at asthma during childhood: case-control study of asthmatics aged 4 to 12 years. *Arch Pediatr*. 2002;9:1025-30.
125. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr*. 2000;89:654-60.
126. Perez-Yarza EG, Moreno A, Lazaro P, Mejias A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:733-9.
127. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.