



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

**e Conferencia de Consenso sobre Bronquiolitis Aguda (III):
diagnóstico 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, Hospital de Torrevieja, Departamento de Pediatría, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España

Recibido el 11 de diciembre de 2009; aceptado el 14 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Bronquiolitis/
diagnóstico;
Virus respiratorio
sincitial;
Pulsioximetría;
Radiografía de tórax;
Infección bacteriana;
Revisión sistemática

Resumen

Presentamos una revisión de la evidencia sobre los procedimientos diagnósticos más empleados en la bronquiolitis aguda (BA). Las pruebas de diagnóstico rápido de infección por virus respiratorio sincitial son aceptablemente válidas, presentando una moderada-alta sensibilidad y una alta especificidad en relación a otras pruebas de referencia. Las pruebas más empleadas, por su escasa complejidad y rapidez (técnicas de enzimo-inmunoanálisis, inmunocromatografía e inmunoensayo óptico), presentan una menor sensibilidad que la inmunofluorescencia directa. Con ellas, un resultado positivo es válido, pero un resultado negativo no permite descartar con suficiente seguridad la presencia de infección. Las muestras respiratorias obtenidas mediante aspirado nasofaríngeo son las más válidas para la identificación del virus respiratorio sincitial. No se ha demostrado la utilidad de la radiografía de tórax en el manejo de la bronquiolitis, existiendo una relación riesgo-beneficio desfavorable, por la exposición a radiación ionizante. No existen signos o síntomas concretos que permitan identificar a los pacientes que se beneficiarán de la realización de una radiografía de tórax. La medición de la saturación de oxígeno resulta útil en la valoración inicial o en el control de los cambios clínicos de los pacientes. Los pacientes con BA tienen un riesgo muy bajo de infección bacteriana coincidente (fundamentalmente infección urinaria), por lo que el uso sistemático de pruebas de cribado de infección bacteriana no resulta útil. No existen criterios clínicos con suficiente

☆ 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 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).

♦ Miembros de Grupo Revisor especificados en Anexo 1.

KEYWORDS

Viral bronchiolitis/
diagnosis;
Respiratory syncytial
virus;
Oximetry;
Chest radiography;
Bacterial infections;
Systematic review

capacidad predictiva como para seleccionar los casos que se beneficiarían de dichas pruebas.

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

Diagnosis in acute bronchiolitis. Review of the evidence for the consensus conference on acute bronchiolitis

Abstract

A review of the evidence on the most commonly used diagnostic procedures in acute bronchiolitis is presented. Rapid diagnostic tests for respiratory syncytial virus infection are acceptably valid. These tests show a moderate to high sensitivity and a high specificity in relation to other reference tests. The tests most commonly used, due to their low complexity and rapid performance (enzyme immunoassay, immunochromatography and optical immunoassay techniques), have lower sensitivity than immunofluorescence. With these, a positive result is valid, but a negative result does not exclude the presence of infection with sufficient certainty. Respiratory specimens obtained by nasopharyngeal aspirate are the most valid for the identification of respiratory syncytial virus. The usefulness of chest radiography in the management of bronchiolitis has not been demonstrated. There is an unfavourable risk-benefit ratio due to the ionizing radiation exposure. There are no specific signs or symptoms to identify patients who will benefit from performing a chest radiograph. The measurement of oxygen saturation is useful in the initial assessment or in the monitoring of clinical changes of patients. Patients with AB have a very low risk of concurrent bacterial infection (particularly urinary tract infection), so the routine use of screening tests for bacterial infection is not useful. There are no clinical criteria with sufficient predictive capacity to select cases that would benefit from such tests.

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

Presentamos una revisión de la evidencia sobre los procedimientos diagnósticos más empleados en el manejo de la bronquiolitis aguda (BA): pruebas de diagnóstico rápido de virus respiratorio sincital (VRS), radiografía (RX) de tórax, pulsioximetría y pruebas de cribado de infección bacteriana. 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 B» (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 BA es la causa más frecuente de ingreso por infección respiratoria aguda (IRA) de vías bajas en el niño menor de 2 años. El virus respiratorio sincital (VRS) es el principal agente causal, aunque otros virus están también implicados, tanto de forma aislada como en coinfección. En nuestro medio, la mayoría de las infecciones por VRS tienen lugar en las épocas epidémicas (final de otoño e invierno), quedando expuestos a este virus la mayoría de los lactantes en al menos una ocasión. Por otra parte, la infección no genera una respuesta inmunitaria que proteja frente a nuevas reinfecciones. En el medio hospitalario el VRS puede transmitirse entre pacientes si no se aplican medidas de

control, bien selectivas, a los pacientes identificados mediante pruebas de diagnóstico rápido, o generalizadas, a cualquier niño con BA.

La mayoría de las BA son autolimitadas, persistiendo los síntomas entre 3–7 días, y pueden ser manejadas en su domicilio con medidas sintomáticas. Algunos pacientes requerirán el ingreso hospitalario, para 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.

El diagnóstico de la BA es clínico, no necesariamente microbiológico, ya que el conocimiento del agente causal apenas tendrá impacto en el manejo del paciente. No existe consenso sobre la utilidad de las pruebas de diagnóstico rápido de VRS y se documenta una gran variabilidad en su uso. Las razones esgrimidas para justificar su empleo son: permitir la vigilancia epidemiológica y el aislamiento del paciente hospitalizado, simplificar el manejo diagnóstico y terapéutico de los lactantes pequeños con formas clínicas febriles y orientar en el manejo de los pacientes graves. No obstante, hasta el momento ningún ensayo clínico (EC) ha probado la eficacia del uso sistemático de estas pruebas en pacientes hospitalizados.

Otras pruebas utilizadas en los pacientes con BA son: la RX de tórax, la pulsioximetría y las pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis. La indicación de estas pruebas es también muy variable, no existiendo consenso sobre su precisión, validez y utilidad clínica. De hecho, aunque los

resultados de estas pruebas, e incluso su empleo, influyen en el manejo habitual de las BA, no se ha demostrado su efectividad ni su utilidad para la mayoría de los pacientes. Por ello, habitualmente no se requiere el empleo de pruebas complementarias en el manejo de la BA. Tan solo en un pequeño porcentaje de pacientes necesitaremos recurrir a ellas para descartar diagnósticos alternativos, clasificar la gravedad del compromiso respiratorio o indicar algún procedimiento diagnóstico o terapéutico suplementario.

La evidencia sobre la validez, precisión y utilidad de las distintas pruebas complementarias empleadas en pacientes con BA debe proceder de estudios de cohortes o transversales con la metodología propia de la evaluación de pruebas diagnósticas o reglas de predicción clínica. Idealmente sería interesante disponer de EC en los que se contrastara la eficacia de la utilización protocolizada de estas pruebas complementarias.

Para evaluar la precisión y reproducibilidad deben realizarse mediciones repetidas e independientes de las pruebas a evaluar, en muestras de pacientes representativas, empleando procedimientos y criterios explícitos. La precisión de las pruebas 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.).

Por último, para juzgar la utilidad de estas pruebas tendríamos que estimar el rendimiento clínico sobre el paciente de cada uno de los resultados obtenidos con ellas. Aunque una prueba sea válida y precisa, no será útil si el manejo de la enfermedad no se modifica en función de los resultados, o, aunque se modifique, el paciente no se beneficia de dicho cambio.

Diagnóstico microbiológico de infección por VRS. Pruebas de diagnóstico rápido

Los signos y síntomas de BA no permiten diferenciar los casos producidos por el VRS del resto de agentes etiológicos. Por ello, el diagnóstico etiológico requiere la identificación del virus en las secreciones respiratorias. Las técnicas diagnósticas disponibles son el cultivo viral, la serología y el examen directo de las muestras mediante microscopía electrónica, inmunofluorescencia directa (IFD) o indirecta, inmunoanálisis (enzimoinmunoanálisis [EIA] e inmunocromatografía) o amplificación de ácidos nucleicos con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El cultivo viral ha sido considerado clásicamente la prueba de referencia para el diagnóstico de infección por VRS. Tiene la ventaja de que permite identificar coinfecciones y otros virus implicados. Sin embargo, el alto coste, laboriosidad y sobre todo la demora en la obtención de los resultados hace que no resulte útil en la práctica clínica. Además, su baja sensibilidad relativa frente a las nuevas técnicas de PCR cuestiona su papel como patrón de referencia².

La seroconversión de anticuerpos frente al VRS tampoco resulta útil en la clínica, por la demora que implica y por la existencia de infecciones documentadas sin seroconversión³.

La mayoría de los laboratorios utilizan pruebas de detección de antígenos, ya que proporcionan resultados

de forma rápida, disponibles tras el diagnóstico del paciente. De estos métodos, las técnicas de inmunofluorescencia directa o indirecta, han mostrado una aceptable sensibilidad y especificidad en relación al cultivo viral, sin embargo su realización es compleja, conlleva mayor carga de trabajo, cierta demora (unas horas) y dependencia de laboratorios especializados. Por el contrario, las técnicas de EIA, inmunocromatografía e inmunoensayo óptico (IEO) son fáciles de ejecutar e interpretar, rápidas (10–20 min) y accesibles en los puntos de asistencia al paciente, aunque han mostrado una cierta pérdida de sensibilidad con respecto a la IFD.

Las pruebas basadas en la PCR ofrecen la mayor sensibilidad, detectando un importante porcentaje de virus no identificados mediante cultivo viral o pruebas de detección antigénica, por lo que son consideradas el nuevo patrón de referencia. Sin embargo, su coste, complejidad y falta de estandarización hacen inviable su aplicación en la práctica clínica. Es previsible que los avances técnicos puedan modificar en el futuro estas limitaciones.

A la hora de juzgar la utilidad de las pruebas de diagnóstico rápido en el manejo de la BA es preciso revisar los estudios que han evaluado la validez de las distintas pruebas disponibles, utilizando patrones de referencia adecuados y muestras de pacientes representativas. Estos trabajos corresponderán a estudios de cohortes o transversales que ofrezcan estimaciones de sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidades. Asimismo, interesa considerar cualquier información sobre el rendimiento diagnóstico en el paciente, su reproducibilidad, factibilidad y costes.

Volumen de la evidencia

Diecisiete estudios han analizado distintas pruebas de EIA, 12 estudios otras pruebas inmunocromatográficas, un estudio una prueba de IEO y 12 estudios técnicas de IFD. En la [tabla 1](#) se resumen las características y principales resultados de dichos trabajos. Se han utilizando como patrón de referencia el cultivo viral, la IFD, la reacción PCR o combinaciones de ellas. En cinco estudios se presenta la validez de distintas técnicas de PCR, comparando su sensibilidad relativa con el cultivo, la IFD y otras técnicas de PCR.

Una revisión sistemática⁴ de baja calidad publicada en 2004 solo incluyó 5 estudios, todos ellos incorporados a esta revisión, sin ofrecer estimaciones agrupadas de validez.

La mayoría son estudios transversales con una calidad media-baja (2/5 o 3/5), con muestras de pacientes poco definidas y no representativas de los pacientes con BA (criterio «b» solo presente en 4 estudios^{5–8}, de los que solo en uno son pacientes con bronquiolitis⁷). Aunque algunos estudios cuentan con tamaños muestrales amplios, la heterogeneidad existente dificulta su análisis conjunto.

En tres estudios transversales^{9–11} de tamaño pequeño-medio (32, 88 y 196) con calidad media-baja (2/5) se ha comparado el aspirado nasofaríngeo con el hisopo nasofaríngeo utilizando cultivo viral⁹, RT-PCR¹¹ e IFD¹⁰ como pruebas de referencia, junto a otras técnicas de diagnóstico rápido.

Tabla 1 Resumen de indicadores de validez de distintas pruebas diagnósticas de infección por VRS

| Prueba/autor/año | Prueba | Patrón | n | PPre % | Se % | Es % | CP+ | CP- | Ppos+ Pre 50 ^a | Ppos- Pre 50 | Comentarios. Calidad ^b |
|--------------------------------|-----------------------|----------------------|-------|--------|------|------|-------|------|------------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| <i>EIA</i> | | | | | | | | | | | |
| Ahluwalia ⁹ 1987 | EIA Ortho Diagnostic | Cultivo viral | 32 | 72 | 69 | 100 | | 0,31 | | 23,7% | 2/5 (a,c); < 17 m; IRA baja; H |
| Waner ⁵⁷ 1990 | EIA Directigen VRS | Cultivo viral o IFD | 315 | 26 | 86 | 90,4 | 9,5 | 0,14 | 90,5% | 12,3% | 3/5 (a,c,e); < 1 a; IRA baja |
| Chattopadhy ⁵⁸ 1992 | EIA Abbott | Cultivo viral | 131 | 41,2 | 94 | 74 | 3,64 | 0,08 | 78,4% | 7,4% | 3/5 (a,c,e); < 5 a; IRA baja; H |
| Lipson ¹³ 1999 | EIA Directigen RSV | Cultivo viral o IFD | 252 | 53 | 71 | 91 | 7,89 | 0,32 | 88,8% | 24,2% | 2/5 (c,e); IRA baja; U |
| Antona ⁵ 2000 | EIA (no especificada) | Cultivo viral | 90 | | 90 | 70 | 3 | 0,14 | 75,0% | 12,3% | 1/5 (b); < 2 a; BA; H |
| Mackie ⁵⁹ 2001 | EIA Abbott Testpack | IFD | 2.193 | 49,3 | 89 | 93 | 12,7 | 0,12 | 92,7% | 10,7% | 2/5 (c,e); < 2 a; U; |
| Dayan ⁶ 2002 | EIA Abbott Testpack | Cultivo viral | 174 | 18,4 | 75 | 98 | 35,5 | 0,26 | 97,3% | 20,6% | 5/5 (a,b,c,d,e); < 2 m; Fiebre; U |
| Pérez-Ruiz ¹⁶ 2003 | EIA Abbott Testpack | Cultivo (Shell vial) | 40 | 60 | 96 | 94 | 15,3 | 0,04 | 93,9% | 3,8% | 2/5 (a,e); < 2 a; IRA; |
| Reina ⁶⁰ 2004 | EIA Directigen RSV | Cultivo (Shell vial) | 4.950 | 31,9 | 81 | 97,5 | 33 | 0,20 | 97,1% | 16,7% | 3/5 (a,c,e); < 14 a; BA; U |
| Slinger ¹⁴ 2004 | EIA Directigen RSV | Cultivo viral o IFD | 133 | 57,8 | 80,8 | 100 | | 0,19 | | 16,0% | 3/5 (a,c,e) |
| Zheng ¹⁷ 2004 | Directigen EZ RSV | Cultivo viral ± PCR | 89 | 41,5 | 86,5 | 88,5 | 7,52 | 0,15 | 88,3% | 13,0% | 2/5 (a,c); < 17 a; |
| Gröndahl ⁶¹ 2005 | EIA Abbott TestPack | RT-PCR | 481 | 12,8 | 77,4 | 97,9 | 36,04 | 0,26 | 97,3% | 20,6% | 3/5 (a,c,e); < 16 a; IRA baja; H |
| Goodrich ⁶² 2007 | BD Directigen RSV | PCR Cepheid's | 126 | 58,7 | 59,5 | 78,8 | | | | | 3/5 (a,c,e); < 5 a; |
| Mokkapati ⁶³ 2007 | EIA Directigen RSV | Cultivo viral ± PCR | 78 | 24,4 | 80 | 100 | | 0,20 | | 16,7% | 2/5 (a,c); |
| Schauer ⁸ 2007 | EIA Directigen RSV | PCR Multiplex | 240 | 38,8 | 54,8 | 93,2 | 8,1 | 0,48 | 89,0% | 32,4% | 5/5 (a,b,c,d,e); < 3 a; IRA baja; H |
| | EIA Abbott Testpack | PCR Multiplex | 661 | 38,8 | 68,9 | 92 | 8,6 | 0,34 | 89,6% | 25,4% | Sensibilidad baja con la edad |
| | EIA Pathfinder RSV | PCR Multiplex | 669 | 38,8 | 67,5 | 86,9 | 5,2 | 0,37 | 83,9% | 27,0% | |

| | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------------|---|-----------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|----------------|---------------|------------------------------------|
| Tillmann ⁶⁴ 2007 | EIA Now Inverness | PCR-NASBA | 251 | 31,9 | 65 | 97,7 | 28 | 0,36 | 96,6% | 26,5% | 0/5; IRA; H; |
| Myers ⁶⁵ 2008 | EIA Directigen | Cultivo viral | 41 | 48,8 | 60 | 76 | 2,5 | 0,53 | 71,4% | 34,6% | 2/5 (a,c); < 5 a; BA; H; Sesgos |
| <i>Inmunocromatografía y otros IEO</i> | | | | | | | | | | | |
| Pérez-Ruiz ¹⁶ 2003 | IC Meridian Inmunoc | Cultivo (Shell vial) | 40 | 60 | 75 | 62,5 | 2 | 0,40 | 66,7% | 28,6% | 2/5 (a,e) |
| Wyder-Westh ⁶⁶ 2003 | RSV OIA assay | Cultivo viral ± PCR | 30 | 73,3 | 87,5 | 75 | 3,5 | 0,17 | 77,8% | 14,5% | 2/5 (a,c); |
| Aldous ⁶⁷ 2004 | Binax NOW ICT RSV | IFD+Cultivo ± PCR | 310 | 32,9 | 89,2 | 100 | | 0,12 | | 10,7% | 2/5 (a,c); < 17 a; IRA; |
| Mackie ¹⁹ 2004 | IC Binax Now | IFD | 306 | 38,2 | 87 | 94 | 13,7 | 0,14 | 93,2% | 12,3% | 2/5 (c,e); < 2 a; U; Estudio coste |
| Slinger ¹⁴ 2004 | Clearview RSV | Cultivo viral o IFD | 133 | 57,8 | 93,3 | 95,6 | 21 | 0,07 | 95,5% | 6,5% | 3/5 (a,c,e) |
| Zheng ¹⁷ 2004 | Binax NOW RSV Directigen EZ | Cultivo viral ± PCR | 30 | 73,3 | 86,4 | 100 | | 0,14 | | 12,3% | |
| | RSV | Cultivo viral + PCR | 89 | 41,5 | 86,5 | 92,3 | 11,23 | 0,15 | 91,8% | 13,0% | 2/5 (a,c); < 17 a; |
| Aldous ⁶⁸ 2005 | Binax Now RSV Thermo Electron RSV | Cultivo viral + PCR Cultivo ± RT-PCR | 89 330 | 41,5 32,4 | 94,6 87,9 | 88,5 99,6 | 8,23 219 | 0,06 0,12 | 89,2% 99,5% | 5,7% 10,7% | 3/5 (a,c,e); < 17 a; IRA; |
| Gregson ²⁰ 2005 | RSV Respi-Strip | IFD Simulfluor | 236 | 49 | 92,2 | 98,3 | 55,7 | 0,08 | 98,2% | 7,4% | 2/5 (c,e); < 17 a; U; |
| Jonathan ¹² 2006 | Binax NOW RSV | Cultivo viral o 2 Ag | 80 | 20 | 87,5 | 100 | | 0,13 | | 11,5% | 2/5 (c,e); < 5 a; |
| Cruz ⁶⁹ 2007 | Binax NOW RSV | Cultivo viral | 14.202 | 5,4 | 81,2 | 93,1 | 11,8 | 0,20 | 92,2% | 16,7% | 3/5 (a,c,e); < 28 a.; Baja Ppre |
| Mokkapati ⁶³ 2007 | UPLink-RSV | Cultivo viral ± PCR | 78 | 24,4 | 94,7 | 96,6 | 27,85 | 0,05 | 96,5% | 4,8% | 2/5 (a,c); |
| Aslanzadeh ¹⁵ 2008 | Directigen EZ RSV | RT-PCR ± PCR | 515 | | 79,8 | 89,5 | 7,60 | 0,23 | 88,4% | 18,7% | 3/5 (a,c,e); |
| Selvarangan ⁷⁰ 2008 | IC Directigen EZ | Cultivo viral ± PCR | 99 | 52,5 | 90,4 | 94 | 14 | 0,10 | 93,3% | 9,1% | 3/5 (a,c,e) |
| | IC Binax Now | Cultivo viral ± PCR | 99 | 52,5 | 90,4 | 100 | - | 0,10 | | 9,1% | |
| <i>IFD</i> | | | | | | | | | | | |
| Ahluwalia ⁹ 1987 | IFD Wellcome | Cultivo viral | 32 | 72 | 61 | 89 | 5,54 | 0,43 | 84,7% | 30,1% | 2/5 (a,c) |
| Chattopadhy ⁵⁸ 1992 | IFD | Cultivo viral | 131 | 41,2 | 88,9 | 92,2 | 11,41 | 0,12 | 91,9% | 10,7% | 3/5 (a,c,e) |
| Lipson ¹³ 1999 | IFD Imagen | Cultivo viral o IFD | 252 | 53 | 98 | 100 | | 0,02 | | 2,0% | 2/5 (c,e); IRA baja; U |
| Ong ⁷ 2001 | IFD Dako | PCR | 50 | 56 | 93 | 95,5 | 20,4 | 0,07 | 95,3% | 6,5% | 3/5 (a,b,c); < 1.º; BA; H; |
| Shetty ¹⁸ 2003 | IFD (varios) | Cultivo viral | 1.670 | 12,7 | 90 | 99 | 167 | 0,10 | 99,4% | 9,1% | 3/5 (a,c,e); IRA baja; H; |
| Wyder-Westh ⁶⁶ 2003 | IFD Light | Cultivo viral ± PCR | 30 | 73,3 | 95,5 | 100 | | 0,05 | | 4,8% | 2/5 (a,c); |
| Kuypers ⁷¹ 2004 | IFD | PCR | 750 | 38,1 | 92,7 | 99,6 | 214,97 | 0,07 | 99,5% | 6,5% | 3/5 (a,c,e) |
| Aldous ⁶⁸ 2005 | IFD SimulFluor | Cultivo ± RT-PCR | 330 | 32,4 | 95,3 | 99,6 | 238 | 0,05 | 99,6% | 4,8% | 3/5 (a,c,e); < 17 a; IRA; |
| Jonathan ¹² 2006 | IFD Imagen Dako | Cultivo viral o 2 Ag | 80 | 20 | 100 | 93,8 | 16 | 0 | 94,1% | 0,0% | 2/5 (c,e); < 5 a; |
| Kuypers ⁷² 2006 | IFD | RT-PCR | 1.138 | 53,8 | 71,1 | 99,2 | 93,08 | 0,29 | 98,9% | 22,5% | 3/5 (a,c,e) |
| Aslanzadeh ¹⁵ 2008 | IFD Trinity Biotech | RT-PCR ± PCR | 515 | 45,6 | 94,1 | 96,8 | 29,41 | 0,06 | 96,7% | 5,7% | 3/5 (a,c,e); |

Tabla 1 (continuación)

| Prueba/autor/año | Prueba | Patrón | n | PPre % | Se % | Es % | CP+ | CP- | Ppos+ Pre 50 ^a | Ppos- Pre 50 | Comentarios. Calidad ^b |
|--|------------------------|---------------|-------|--------|------|------|--------|------|------------------------------|-----------------|---|
| Reis ⁷³ 2008 | IFD Imagen Dako | RT-PCR | 316 | 11,1 | 68,6 | 99,6 | 192,69 | 0,23 | 99,5% | 18,7% | 3/5 (a,c,e); <2 años; IRA; A; Cohortes |
| <i>PCR</i> | | | | | | | | | | | |
| Eugenne Ruellan ⁷⁴ 1998 | PCR e Hibridación | Cultivo viral | 261 | 77,1 | 94 | 99 | 94 | 0,06 | 98,9% | 5,7% | 2/5 (a,c); H; |
| Kuypers ⁷¹ 2004 | RT-PCR | IFD | 750 | 35,6 | 99 | 96 | 22,83 | 0,01 | 95,8% | 1,0% | 3/5 (a,c,e); <19 a; |
| Kotaniemi- Syrjänen ⁷⁵ 2005 | RT-PCR | IFD o SC | 100 | 25 | 83,3 | 91,8 | 10,21 | 0,18 | 91,1% | 15,3% | 2/5 (b,c); <2 a; BA; H |
| Kuypers ⁷² 2006 | RT-PCR | IFD | 1.138 | 38,3 | 92,9 | 99,8 | 410,34 | 0,07 | 99,8% | 6,5% | 3/5 (a,c,e); <19 a; H/A |
| Tillmann ⁶⁴ 2007 | NOW Elisa Inverness | PCR-NASBA | 251 | 31,9 | 65 | 97,7 | 28 | 0,36 | 96,6% | 26,5% | 0/5 |
| | PCR diseño propio | PCR-NASBA | 251 | 31,9 | 77,5 | 99,4 | 132 | 0,23 | 99,2% | 18,7% | |
| <p>A: ambulatorio; a: año; Ag: prueba de diagnóstico antigénico; BA: bronquiolitis aguda; CP+: cociente de probabilidades positivo; CP-: cociente de probabilidades negativo; EIA: enzimoimmunoanálisis; Es: especificidad; H: hospital; IC: inmunocromatografía; IEO: inmunoensayo óptico; IFD: inmunofluorescencia directa; IRA: infección respiratoria aguda; n(CE/CC): tamaño muestral (cohorte expuesta o casos/cohorte control o controles); PCR: reacción en cadena de la polimerasa; Ppre: probabilidad preprueba; Ppost: probabilidad posprueba; Pre: prevalencia; RT: retrotranscripción; SC: seroconversión de anticuerpos; Se: sensibilidad; U: servicio de Urgencias; VRS: virus respiratorio sincitial; ±: prueba realizada en una submuestra sesgada.</p> <p>*Para algunos estudio riesgo de la muestra global.</p> <p>^aPara probabilidad preprueba de 50%.</p> <p>^bEstudios transversales salvo que se indique lo contrario.</p> | | | | | | | | | | | |

Consistencia entre estudios

Para las pruebas de EIA los resultados son heterogéneos pero con una tendencia clara: cifras de sensibilidad moderadas-altas (mediana 77,4%; percentiles 25–75: 67,5–86,5) y especificidad altas (mediana 93%; P25–75: 86,9–97,9). Para las pruebas inmunocromatográficas y de IEO, los resultados son similares aunque el intervalo de sensibilidades es algo más alto (mediana 87,7%; P25–75: 86,4–91,7) con especificidades similares (mediana 94%; P25–75: 90,2–99,2). La mayor sensibilidad observada con estas últimas, podría estar parcialmente relacionada con los patrones de referencia utilizados en los estudios, ya que las pruebas de EIA han sido comparadas más frecuentemente con PCR como patrón directo, lo que se asocia a menores sensibilidades. Por el contrario, las más recientes pruebas inmunocromatográficas y de IEO se han podido ver favorecidas por el empleo de la IFD como patrón de referencia (en cuatro trabajos) y el uso de la PCR solo como complemento para reevaluar discordancias (lo que distorsiona las estimaciones). Para la IFD los resultados son más homogéneos y muestran sensibilidades algo más altas que las pruebas de EIA (mediana 92,8%; P25–75: 75,5–95,4). Las pruebas basadas en PCR, muestran altas sensibilidades y especificidades, aunque resulta difícil estimar su validez con otras pruebas, ya que éstas tienen una menor sensibilidad relativa.

La mayor heterogeneidad se encuentra en las estimaciones de prevalencia de infección por VRS (probabilidad preprueba). Esta viene condicionada por la clínica de los pacientes seleccionados (IRA en general, IRA bajas, BA, fiebre o no especificada), su edad (menores de 1–2 años o mayores) y el ámbito (ingresados, urgencias o ambulatorios). En general se sitúa en torno al 40–45% (mediana 41,3%), cifra algo más baja que la observada en los estudios sobre perfil etiológico de las BA en menores de 1–2 años (mediana 56%; ver documento correspondiente).

La consistencia entre los estudios que han comparado distintos tipos de muestras respiratorias es alta. Los 3 coinciden en una mayor sensibilidad relativa de los aspirados nasofaríngeos, en que están realizados en distintas épocas y con patrones de referencia diferentes.

Estimación de sesgos

Existe un alto riesgo de sesgo de clasificación en algunos trabajos; fundamentalmente en los ocho que no han empleado un patrón de referencia válido (carencia de criterio de calidad). También es posible la existencia de sesgos de verificación diagnóstica, por la inclusión desigual de muestras con resultado positivo en las pruebas de detección antigénica, no controlada en muchos trabajos, o por la utilización de la PCR como técnica complementaria (solo para muestras con test rápido positivo y cultivo negativo). Algunos estudios han podido incurrir en sesgos de inclusión, por incorporar las pruebas a evaluar en el patrón de referencia^{12–14}. Es posible la existencia de algún sesgo de publicación relacionado con la promoción o no de estudios por las compañías fabricantes (los estudios financiados por ellas presentan una mayor sensibilidad que los otros; para las técnicas de inmunocromatografía diferencias de medianas 3,4%).

No parecen existir sesgos en los estudios que han comparado la validez de distintas muestras respiratorias.

Precisión de las estimaciones

Aunque muchos de los estudios analizados han empleado pocos pacientes, el número de trabajos realizados y el alto tamaño muestral de algunos de ellos, posibilitan que las estimaciones de validez sean relativamente precisas. Sin embargo, son pocos los trabajos con potencia suficiente para mostrar diferencias significativas entre técnicas^{8,12–16}.

El tamaño muestral de los estudios que comparan muestras respiratorias es escaso.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación

Las diferencias encontradas en la sensibilidad entre los distintos tipos de técnicas de diagnóstico rápido parecen clínicamente relevantes (medianas de técnicas de EIA, inmunocromatográficas e IFD del 77,4; 87,7, y 92,8%, respectivamente), aunque solo la IFD se ha mostrado significativamente superior en comparaciones directas^{8,12,13,15}. La comparación directa entre técnicas EIA e inmunocromatográficas solo se ha realizado en dos trabajos con resultados desiguales^{14,16}. En otro estudio se comparó la validez de tres técnicas de EIA, aunque cada una realizada en un centro diferente⁸. Un trabajo comparó dos técnicas inmunocromatográficas y una de EIA pero con insuficiente potencia para mostrar diferencias significativas¹⁷.

Para el cálculo de las probabilidades postprueba se ha considerado un escenario de prevalencia de infección por VRS medio (50%). Para una probabilidad preprueba del 50%, la probabilidad postprueba positiva se sitúa en una mediana de 92% (P25–75: 88,3–96,2%).

En cuanto a la probabilidad postprueba negativa se sitúa en medianas de 18,6% con las técnicas de EIA y de 11% con las de inmunocromatografía e IEO. Esto implica que ante un niño con probabilidad media de tener una infección por VRS, un resultado negativo en las pruebas de detección antigénica supone un alto riesgo de falso negativo. Este riesgo sería todavía mayor en lactantes más pequeños con una alta probabilidad preprueba de infección por VRS.

Se ha encontrado una diferencia clínica y estadísticamente importante entre muestras respiratorias a favor del aspirado nasofaríngeo (intervalo de diferencias de sensibilidad relativa 7,7–30%). Las diferencias dependen de la técnica de referencia, siendo menores en el estudio de mayor calidad y que empleó la prueba más sensible (RT-PCR)¹¹.

Grado de relación con la pregunta clínica

Ninguno de los estudios evaluados ha considerado la relación coste-beneficio de los resultados falsos positivos o negativos, ni se ha demostrado el impacto clínico sobre el paciente. Asimismo, contamos con pocos trabajos que hayan comparado directamente las técnicas de diagnóstico rápido más empleadas en la práctica (EIA e inmunocromatográficas). En muy pocos estudios se han incluidos muestras de pacientes representativos de los casos de bronquiolitis, aunque los estudios con pacientes menores de 2 años con IRA

baja podrían ser aceptables. A pesar de que existe cierta heterogeneidad entre estudios los resultados parecen globalmente consistentes siempre que asumamos cierto grado de error en las estimaciones de validez.

La determinación de la presencia de una infección por VRS en un paciente con bronquiolitis tiene poca influencia sobre su manejo terapéutico. Podría tener cierto interés epidemiológico, en el establecimiento de medidas de aislamiento, y en pacientes de pequeña edad cierto impacto sobre la petición de otras pruebas o la consideración de diagnósticos alternativos.

En los trabajos revisados no se ha estimado cual es el impacto de los verdaderos positivos en reducción de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. En un estudio se encontró que en pacientes ingresados tratados con antibióticos un resultado positivo (junto a cultivo bacteriano negativo) facilitó la interrupción de su administración a las 48 h¹⁸.

Tampoco se ha estimado el impacto de los verdaderos negativos pero sí de forma indirecta el de los falsos negativos, ya que implica una exposición a riesgo de contagio en pacientes hospitalizados¹³.

Para la comparación entre muestras respiratorias, el tamaño muestral de los estudios es escaso, presentan algunas limitaciones metodológicas y falta información sobre el beneficio de los verdaderos positivos o negativos y los riesgos de los falsos positivos o negativos. No obstante, sus resultados son consistentes, han sido realizados con comparaciones directas entre técnicas y en pacientes apropiados.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia

Las limitaciones metodológicas de los estudios publicados conllevan que la Interpretación de las estimaciones de validez deba hacerse con cautela, dado que existen algunas dudas sobre su aplicabilidad en la práctica clínica real. Un factor fundamental a la hora de aplicar las estimaciones de validez de estas pruebas es considerar la edad y clínica del paciente, que condicionará la probabilidad preprueba. Se ha visto que a mayor edad la sensibilidad de la prueba disminuye⁸, en relación con la mayor carga viral en las secreciones respiratorias de estos pacientes. También podría influir en la validez la calidad del aspirado nasal. Para las pruebas de IFD resulta importante el grado de adiestramiento del personal que las ejecuta o interpreta; en contraste con las pruebas de EIA, inmunocromatografía o IEO, en las que este hecho tiene menor repercusión¹⁹.

No hay información que sugiera que en nuestro entorno el rendimiento de las distintas muestras respiratorias sea diferente que en los estudios analizados.

Balance riesgo-beneficio-coste

Sólo un estudio ha realizado una estimación de costes entre los que se contemplan, además de los costes de material, la carga de trabajo de su ejecución, en función del número de muestras procesadas simultáneamente²⁰. Aunque la IFD tiene una mayor sensibilidad, su realización es más compleja, conlleva mayor carga de trabajo, demora y dependencia de laboratorios especializados. Por el contrario

otras técnicas de inmunoanálisis, son fáciles, rápidas (10–20 min) y utilizables en los puntos de asistencia al paciente. Sólo la realización de 10 o más pruebas simultáneas compensaría desde el punto de vista económico, la utilización de la IFD sobre otras técnicas de inmunoanálisis²⁰.

Ningún estudio ha valorado la efectividad sobre el curso clínico de la realización o no de pruebas de detección antigénica.

Con respecto al tipo de muestra respiratoria, aunque el aspirado nasofaríngeo resulta más incómodo para los pacientes, la mejora de sensibilidad debe compensar las molestias. Actualmente es la técnica habitual.

Estimación del impacto de futuros estudios

Serían necesarios más estudios que evalúen la validez de las pruebas de diagnóstico rápido con muestras de pacientes amplias y representativas (BA) y con patrones de referencia válidos (cultivo viral+PCR). Estos estudios permitirían estimar los indicadores de validez aplicables a la práctica clínica.

Asimismo, es necesaria la valoración, en estudios controlados, del rendimiento clínico del empleo o no de pruebas de diagnóstico de infección VRS en los pacientes con BA.

Con respecto al tipo de muestra respiratoria, No es previsible que nuevos estudios modifiquen los resultados favorables al aspirado nasofaríngeo, aunque podría modificarse la amplitud de las diferencias entre métodos.

Radiografía de tórax

Aunque distintos estudios epidemiológicos muestran que en los pacientes con BA se encuentran con frecuencia alteraciones en la RX de tórax, no está claro si dichos hallazgos discriminan entre BA y otras infecciones respiratorias de vías bajas, o si predicen un curso evolutivo diferente o una mayor necesidad de cuidados médicos. De hecho, no existen indicaciones precisas para su empleo. En un intento de disminuir el coste y la exposición a radiaciones ionizantes, que la RX de tórax supone, se han intentado identificar modelos predictivos que identifiquen los pacientes con RX alteradas. Sin embargo no se ha valorado el rendimiento clínico de los distintos hallazgos: hiperinsuflación, infiltrados, atelectasia, etc.

Volumen de la evidencia

Una revisión sistemática⁴ resume los resultados de 17 estudios de pacientes con BA a los que se realizó a todos RX de tórax, pero no presenta estimadores agrupados de sus resultados.

Nueve estudios de cohortes prospectivos, tres retrospectivos y un estudio de casos y controles han analizado la prevalencia de alteraciones en la RX de tórax^{21,22} o la validez de modelos predictivos clínicos de dichas alteraciones^{22–28}, la concordancia de su interpretación²², o su asociación con resultados clínicos (ingreso^{26,29}, ingreso en UCI³⁰, duración de los síntomas²⁴, estancia hospitalaria^{31,32}, uso de antibióticos³², SatO₂ baja²⁶ o ventilación mecánica³²). En la [tabla 2](#) se resumen las características y principales

Tabla 2 Tabla simplificada de evidencias sobre validez, precisión o utilidad de la radiografía de tórax

| Prueba o parámetro evaluado/autor/año | n CE/CC | E | D | Medida de efecto | RGC* | EE | Efecto | IC95% (p) | Calidad. Comentarios |
|--|------------|---|----|--|-------|------------|--------------|-----------|---|
| Dawson ²¹ 1990 RX tórax | 153 101 | H | CP | Atelectasia | | Prev | 11% | | 3/5(a,c,d); 1-2 meses; ingresados por BA; No asociación entre RX tórax y gravedad |
| Shaw ²⁹ 1991 Atelectasia | 213 | U | CP | Enfermedad grave (ingreso) | 35%* | RR | 2,70 | 1,97-3,70 | 3/5(a,c,e); <13 meses; atendidos en urgencias por BA; enfermedad grave según escala Wood-Downes, Yale y evolución (no especificado pero coincide con ingreso) |
| Hiperinsuflación | | | | Enfermedad grave (ingreso) | 35%* | Se/Es | Se 21% | Es 98% | |
| | | | | Enfermedad grave (ingreso) | 35%* | RR | 1,58 | 1,03-2,42 | |
| Brooks ³⁰ 1999 | 48 | H | CC | Ingreso en UCI | | | | | 2/5 (a,d); <1 año, ≥35 SG; ingresados por infección VRS; |
| Hiperinsuflación | | | | Casos (ingreso UCI) vs. controles | 50% | OR | 1,00 | 0,30-3,32 | |
| Infiltrado | | | | Casos (ingreso UCI) vs. controles | 19% | OR | 1,97 | 0,50-7,83 | |
| Hiperinsuflación+infiltrado | | | | Casos (ingreso UCI) vs. controles | 9% | OR | 0,64 | 0,06-6,74 | |
| El-Radhi ²³ 1999 Temperatura > 38 °C RX tórax | 90 | H | CP | Predicción de RX alterada RX alterada | 14,8% | OR Prev | 8,9 28,8% | 3,2-25,2 | 2/5 (a, c); 1-2 meses; ingresados por BA; RX alterada (infiltrado o atelectasia segmentaria o lobar) |
| Mahabee-Gittens ²⁴ 1999 Fiebre | 495 270 | U | CR | Predicción infiltrado focal | 45% | OR | 2,1 | 1,0-4,4 | 3/5 (a,c,d); <18 meses; atendidos en urgencias con sibilantes; 270 (55%) con RX de tórax RX normal 21%; bronquiolitis o asma no complicados 61%; infiltrado focal 18%; otras anomalías <1% |
| Temperatura ≥38,4° | 270 | | | Predicción infiltrado focal | 15% | OR | 2,5 | 1,1-5,8 | |
| Crepitantes | 270 | | | Predicción infiltrado focal | 9,5% | OR | 3,9 | 1,7-9,0 | |

Tabla 2 (continuación)

| Prueba o parámetro evaluado/autor/año | n CE/CC | E | D | Medida de efecto | RGC* | EE | Efecto | IC95% (p) | Calidad. Comentarios |
|---|---------|----|----|--|------|-------|--------|---------------|--|
| Swingler ³⁴ 2000 RX tórax | 181 | A | CP | Realización de RX tórax | | Prev | 45,3% | | 3/5 (a,d,e); 2–23 meses; atendidos por BA en departamento de pacientes ambulatorios de un hospital; no diferencias de duración entre casos con o sin RX tórax (no detallado) |
| Kneyber ²⁵ 2001 | 232 | HU | CP | | | | | | 3/5 (a,b,d); < 12 meses; atendidos en urgencias o ingresados por IRA VRS+ Muestra derivación 232; validación 55 |
| Edad (meses) | | | | Predicción de RX normal | 37%* | ORa | 1,2 | 1,1–1,3 | |
| Peso al nacimiento (kg) | | | | Predicción de RX normal | 37%* | ORa | 1,2 | 1,0–1,6 | Rx tórax normal (37%): ausencia de atelectasias, hiperinsuflación e infiltrados |
| Presencia de rinitis | | | | Predicción de RX normal | 37%* | ORa | 3,2 | 1,0–11,1 | Atelectasia o infiltrados en 34,6% |
| Ausencia de retracciones | | | | Predicción de RX normal | 37%* | ORa | 2,2 | 1,2–4,3 | El modelo predictivo presenta limitada utilidad |
| SatO ₂ (%) | | | | Predicción de RX normal | 37%* | ORa | 1,8 | 1,3–2,6 | No se valora el impacto sobre el paciente |
| Modelo predictivo (validación) | 55 | | | Predicción de RX normal | 45%* | Se/Es | Se 71% | Es 74,8% | |
| | | | | | 45%* | ROC | 0,81 | 0,74–0,89 | |
| Walsh-Kelly ²⁶ 2002 RX tórax alterada vs. normal | 692 | U | CP | SatO ₂ pretratamiento (media) | 96% | DM | -2% | -0,29 – -2,63 | 3/5 (a,c,d); 1 mes a 17 años; atendidos en urgencias con primer episodio de sibilantes; 60% de la muestra para derivación y 40% para validación |
| | | | | Ingreso hospitalario 46% vs. 31% | 31% | RR | 1,48 | 1,10–1,99 | RX normal: hiperinsuflación bilateral, infiltrados perihiliares, árbol broncovascular marcado, atelectasias subsegmentarias o normal |
| Modelo predictivo (tras aerosol SatO ₂ ≤95% y mejora escala clínica <2 puntos) | | | | Predicción de RX alterada | 9% | Se/Es | Se 16% | Es 90% | |

| | | | | | | | | | |
|----------------------------------|-----|---|----|-------------------------------|-------|------|-------|------------|--|
| Farah ²⁷ 2002 | 140 | U | CP | | | | | | 4/5(a,b,c,e); <1 año; atendidos en urgencias con 1 ^{er} episodio de sibilantes; RX alterada: infiltrado o atelectasia; |
| Temperatura > 38 °C | | | | Predicción de RX alterada | 17%* | CP+ | 1,7 | 0,9–3,3 | ninguna de las siguientes variables mostró capacidad predictiva significativa: fiebre, FC, tos, auscultación de roncus, auscultación asimétrica |
| Frecuencia cardiaca > 150 lpm | | | | Predicción de RX alterada | 17%* | CP+ | 0,9 | 0,6–1,4 | |
| Frecuencia respiratoria > 60 rpm | | | | Predicción de RX alterada | 17%* | CP+ | 4,4 | 2,7–7,2 | |
| SatO ₂ < 95% | | | | Predicción de RX alterada | 17%* | CP+ | 2,6 | 1,4–4,6 | |
| Rinorrea | | | | Predicción de RX alterada | 17%* | CP+ | 1,1 | 1,044–1,2 | |
| García García ²² 2004 | 252 | U | CP | | | | | | 4/5(a,b,c,e); <24 meses; atendidos en Urgencias por BA |
| RX tórax | | | | Infiltrado o atelectasia | | Prev | 14,3% | 10,1–18,5 | Si Temperatura < 38 °C y SatO ₂ ≥ 94% la probabilidad de RX normal en el modelo es del 92% (PPos –8%) |
| RX tórax | | | | Concordancia interobservador | 14%* | K | 0,64 | | El 30% de los pacientes con infiltrado-atelectasia, que hubieran sido dados de alta se decidió su ingreso tras ver la RX; no se evaluó el beneficio para el paciente |
| Temperatura > 38 °C | | | | Predicción de RX alterada | 14%* | CP+ | 1,60 | 1,22–2,08 | |
| SatO ₂ < 94% | | | | Predicción de RX alterada | 14%* | CP+ | 2,17 | 1,28–3,67 | |
| | | | | | | CP– | 0,77 | 0,58–1,01 | |
| Domingo ³¹ 2005 | 271 | H | CR | | | | | | 2/5(a, c); <2 años; Ingresados BA (67% VRS+); Ppre RX alterada (infiltrado/atelectasia): 31,3% |
| Rx de tórax alterada | | | | Ingreso > 3 días vs. ≤ 3 días | 73% | OR | 3,4 | 1,7–6,8 | |
| López Guinea ³² 2007 | 284 | I | CR | | | | | | 2/5(a, c); <2 años; Ingresados en UCI por BA; Ppre RX alterada (condensación o atelectasia lobular): 55,2% |
| Atelectasia o condensación | | | | Uso de antibióticos | 25% | IA | 75% | (p=0,0001) | |
| | | | | Ventilación mecánica | 13% | IA | 34% | (p=0,0001) | |
| | | | | Estancia en UCI | 4,1 | DM | 1,9 | (p=0,001) | |
| Schuh ²⁸ 2007 | 265 | U | CP | | | | | | 4/5 (a,b,c,e); 2–23 meses; Atendidos en urgencias por BA; Rx tórax: clasificada como BA simple, BA compleja o inconsistente con BA (condensación) |
| Temperatura ≥ 38 °C | | | | Predicción RX alterada | 7,1%* | CP+ | 1,23 | 0,71–2,15 | |
| SatO ₂ < 92% | | | | Predicción RX alterada | 7,1%* | CP+ | 4,05 | 1,66–9,84 | |

Tabla 2 (continuación)

| Prueba o parámetro evaluado/autor/año | n CE/CC | E | D | Medida de efecto | RGC* | EE | Efecto | IC95% (p) | Calidad. Comentarios |
|---------------------------------------|---------|---|---|----------------------|------|----|--------|-----------|---|
| SatO ₂ ≤ 92% o RDAI ≥ 10 | | | | Predicción RX normal | 93%* | OR | 3,9 | 1,3–14,3 | Cambio de prescripción antibiótica pre/pos RX tórax: 7/265 (2,6%) vs. 39/265 (14,7%); p < 0,001 |

A: ambulatorio; BA: bronquiolitis aguda; CC: casos y controles; CP+: cociente de probabilidades positivo; CP-: cociente de probabilidades negativo; CR: cohortes retrospectivo; D: diseño epidemiológico; DM: diferencia de medias; E: entorno asistencial; EE: estimador de efecto; Es: especificidad; FC: frecuencia cardíaca; H: hospital; IA: incidencia acumulada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRA: infección respiratoria aguda; K: kappa; n (CE/CC): tamaño muestral (cohorte expuesta o casos/cohorte control o controles); OR: odds ratio; ORa: OR ajustado; p: significación estadística; Ppre: probabilidad preprueba; Prev: prevalencia; RGC: riesgo grupo control; ROC: área bajo la curva operativa del receptor; RR: riesgo relativo; RX: radiografía; SatO₂: saturación de oxígeno; Se: sensibilidad; U: servicio de Urgencias; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VRS: virus respiratorio sincitial.

*Para algunos estudio riesgo de la muestra global.

resultados de dichos trabajos. La calidad de los estudios es media, siendo excepcional el empleo de técnicas de enmascaramiento y de ajuste multivariante^{22,25,26}. Los estudios incluían pacientes menores de 2 años (salvo dos^{26,33}), atendidos en urgencias o ingresados (solo uno estudió pacientes de UCI³² y otro ambulatorios³⁴), y tenían un tamaño muestral entre 48–692 (mediana 222). Los diagnósticos eran habitualmente BA, aunque en algunos sólo se detalló la presencia de infección por VRS^{25, 30} o sibilantes, con o sin otros diagnósticos respiratorios^{24,27,33}.

Un estudio no incorporado a la tabla de evidencia ha evaluado la concordancia entre radiólogos en la interpretación de RX de tórax de pacientes menores de siete años con sospecha de neumonía³³; este estudio incluía pacientes con BA.

Consistencia entre estudios

Los resultados resultan inconsistentes en cuanto a prevalencia de alteraciones en la RX de tórax (cifras entre el 7–63%), debido a los diferentes criterios empleados en su interpretación. Algunos autores distinguen entre hallazgos habituales en las BA no complicadas (hiperinsuflación bilateral, infiltrados perihiliares, árbol broncovascular marcado, atelectasias subsegmentarias) y otros que pudieran sugerir un curso complicado o diagnósticos alternativos (hiperinsuflación unilateral, atelectasias o infiltrados segmentarios o lobares). Sin embargo, otros autores consideran patológicas las RX con hiperinsuflación o atelectasias subsegmentarias.

La heterogeneidad en la indicación de RX de tórax en los estudios revisados puede explicar parte de la variabilidad observada en las estimaciones de validez de las variables o modelos predictivos, aunque, en general, las principales variables se mantienen en la mayoría de los estudios.

Estimación de sesgos

Es previsible que exista un sesgo de selección de formas de BA más graves de lo habitual en cada ámbito de estudio, porque dicha mayor afectación condicionará la indicación de RX y, por lo tanto, su inclusión en las muestras. Además, existe un cierto riesgo de error sistemático asociado a la ausencia de enmascaramiento de los resultados de la RX de tórax, por influir directamente en la indicación de tratamientos, ingreso o alta hospitalarios.

Precisión de las estimaciones

Aunque el tamaño muestral de los trabajos revisados parece aceptable, en los que solo se ha considerado la presencia de infiltrado o atelectasia (prevalencia entre el 10–35%), el recuento de casos con RX alterada puede resultar insuficiente para explorar con precisión la capacidad predictiva de todas las variables implicadas.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación

Una revisión sistemática⁴ encontró 17 estudios de pacientes con BA a los que se realizó a todas RX de tórax, pero en la

mayoría no se documentaban los hallazgos y su repercusión. A partir de los resultados de 4 estudios concluyen que la presencia de atelectasia o hiperinsuflación se asocia a enfermedad grave, que existe asociación entre identificación de etiología viral y normalidad en la RX, que una RX alterada se asocia con uso de antibióticos, (aunque no se evalúa la utilidad de dicho tratamiento) y, por último, que el uso de RX de tórax se asocia a mayor diagnóstico de neumonía o IRA alta y menor de bronquiolitis.

La prevalencia de alteraciones en la RX de tórax^{21,22} varía en función del criterio empleado, oscilando entre el 7–63%; las cifras bajas corresponden habitualmente a trabajos con criterios restrictivos (condensación o infiltrado focal) en pacientes atendidos en urgencias, mientras que las altas a aquellos con criterios amplios (hiperinsuflación, atelectasias subsegmentarias, refuerzo peribronquial hilar) en pacientes hospitalizados. Resumiendo los distintos estudios, podemos asumir que entre los pacientes atendidos en Urgencias con BA, a los que se les hace RX de tórax, encontraremos una prevalencia de infiltrado o atelectasia en torno al 10–15%; entre pacientes hospitalizados esta cifra ascendería hasta aproximadamente un 35%.

La existencia de atelectasia o infiltrado ha mostrado una buena concordancia entre radiólogos (Kappa 0,64)²². No obstante, la variación en las cifras de prevalencia sugiere que puede existir una importante heterogeneidad en la interpretación real, al margen de los criterios empleados.

La capacidad predictiva de distintas variables o modelos clínicos ha sido evaluada en varios estudios^{22–28}. Las variables consideradas han sido la fiebre, la existencia de crepitantes, la edad, el peso al nacimiento, los síntomas de rinitis, las frecuencias respiratoria y cardíaca, las retracciones torácicas y la SatO₂. La temperatura por encima de 38–38,4 °C y la SatO₂ por debajo de 92–95%, incrementan el riesgo de tener una RX alterada entre 2–4 veces; en algún trabajo se han mostrado riesgos incluso superiores. Otros parámetros como la presencia de crepitantes, retracciones torácicas y la ausencia de síntomas de rinitis han obtenido en algunos trabajos riesgos similares.

Globalmente, la validez predictiva de los modelos que incluyen algunas de estas variables resulta insuficiente ya que cuando sólo se consideran la presencia de infiltrados o atelectasias locales, apenas son sensibles (CP positivos por debajo de 5). Por otra parte, también resultan poco útiles para predecir la ausencia de alteraciones en la RX de tórax, ya que apenas reducen su probabilidad (CP negativos por encima de 0,5). Por ejemplo, se ha estimado que una temperatura <38 °C y una SatO₂ ≥94% reducen la probabilidad de encontrar alteraciones de un 14% a un 8%²². En todo caso, en ninguno de los estudios se ha evaluado el impacto sobre el paciente del uso de dichos modelos.

El hallazgo de alteraciones en la RX de tórax parece asociarse a ingreso hospitalario^{26,29}, estancia en UCI o indicación de ventilación mecánica³², duración de los síntomas²⁴, mayor uso de antibióticos³², mayor estancia hospitalaria^{31,32} y menor SatO₂²⁶, pero no con riesgo de ingreso en UCI³⁰. No obstante, la validez externa de estos hallazgos ofrece dudas, por la reducida magnitud de los riesgos observados y por los posibles sesgos relacionados con el mayor uso de RX de tórax en pacientes más graves o la influencia directa de los signos radiológicos en la decisión de

ingreso²² o prescripción de antibióticos²⁸, al margen de su significación clínica.

Lamentablemente no contamos con EC o estudios de cohortes que hayan evaluado la eficacia del uso protocolizado de la RX de tórax, ni estimaciones del beneficio sobre los pacientes. Por ejemplo no sabemos si un aumento en la prescripción de antibióticos del 12,1%²⁸ o de la indicación de ingreso del 30%²² fueron beneficiosos para el paciente.

Un estudio no incorporado al anexo 1 (por no detallarse los resultados) ha comunicado una buena concordancia entre radiólogos en la interpretación de RX de tórax de pacientes menores de siete años con sospecha de neumonía³³ (Kappa de 0,70). Además encontraron una asociación entre hallazgo de virus en secreciones respiratorias y RX normales. Aunque el estudio incluía pacientes con BA, resulta arriesgado considerar estos resultados aplicables a la BA.

Grado de relación con la pregunta clínica (evidencia directa o indirecta)

Podemos considerar la evidencia disponible como indirecta. Aunque las muestras de estudio son representativas de los pacientes con BA y las pruebas evaluadas se han descrito aceptablemente y corresponden a las empleadas en este escenario clínico, debemos tener en cuenta los problemas observados en el diseño y ejecución de los estudios y, especialmente, las limitaciones de las medidas de resultado analizadas, que no incluyen una valoración directa del rendimiento clínico de las pruebas.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia

La evidencia analizada parece aplicable a nuestro medio, aunque existen dudas sobre si los pacientes incluidos en los estudios revisados pueden tener un espectro de mayor gravedad que el conjunto de pacientes con BA. Asimismo, la magnitud de los riesgos asociados a RX de tórax patológica podría estar sobredimensionada.

Balance coste-beneficio-riesgo

No existe información que permita valorar la relación coste-beneficio de la RX de tórax en la BA. No obstante, en ausencia de evidencia que lo apoye, no parece justificada la exposición rutinaria a radiaciones ionizantes en estos pacientes.

Estimación del impacto de futuros estudios

Para establecer la utilidad de la RX de tórax en la BA sería necesario realizar un EC o estudio de cohortes que evaluara la eficacia de un protocolo de realización de RX, utilizando medidas de interés clínico relacionadas con el paciente.

Pulsioximetría

La pulsioximetría es la medición no invasiva del oxígeno transportado por la hemoglobina en el interior de los vasos sanguíneos a través de la piel, empleando los cambios en la

refracción de la luz que la oxihemoglobina y la hemoglobina reducida arteriales originan en los tejidos en cada latido. A partir de estos cambios, se estima la $SatO_2$ y la frecuencia y curva del pulso. Existe una correlación entre la $SatO_2$ y la presión arterial de oxígeno (PaO_2), que viene determinada por la curva de disociación de la oxihemoglobina. Esta curva se desplaza con los cambios de pH, presión arterial de CO_2 ($PaCO_2$), temperatura y la concentración intraeritrocitaria de 2,3 difosfoglicerato. Existe un valor crítico, PaO_2 60 mmHg, que se corresponde con una saturación del 90%, por debajo de la cual, pequeñas disminuciones de la PaO_2 ocasionan desaturaciones importantes. Por el contrario, por encima del 95%, grandes aumentos de la PaO_2 no suponen incrementos significativos de la $SatO_2$.

Su medición es rápida y permite una monitorización no invasiva, pero se ve influida por artefactos debidos a movimientos del paciente o la luz ambiental, y resulta difícil obtener una buena señal en pacientes con vasoconstricción periférica (hipotensión, hipotermia, etc.) o anemia intensa. En condiciones normales ofrece mediciones fiables en el intervalo entre el 80–100%, considerándose que una $SatO_2$ inferior a 95% es indicativa de compromiso respiratorio. Sin embargo, la pulsioximetría no puede reemplazar a la gasometría en pacientes graves, ya que no estima la PaO_2 , la $PaCO_2$ o el pH. El uso de la pulsioximetría es habitual en el medio hospitalario y otros servicios de urgencias, aunque no está claramente establecida su precisión y utilidad en los distintos escenarios clínicos de la BA. Resulta especialmente importante determinar el significado clínico de los distintos puntos de corte considerados en la valoración del compromiso respiratorio y, en consecuencia, en la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas.

Volumen de la evidencia

Aunque existe abundante documentación en ECA y estudios observacionales sobre la distribución de la $SatO_2$ en pacientes con BA, es excepcional que este parámetro se haya evaluado de forma específica para conocer su validez, precisión y utilidad en la BA. En cuatro estudios de cohortes prospectivos, dos de cohortes retrospectivo y uno de casos y controles, se ha evaluado su capacidad predictiva para ingreso^{29,35,36} (en pacientes atendidos en urgencias), prolongación de la estancia hospitalaria³⁷ o necesidades de oxígeno³⁸ (en pacientes ingresados) y su concordancia interobservador o con parámetros clínicos de gravedad³⁹. En uno de los trabajos más recientes se analizó la utilidad de su medición rutinaria en el triaje inicial en urgencias y la validez de la predicción clínica de saturaciones bajas por personal de enfermería⁴⁰. En la [tabla 3](#) se resumen las características y principales resultados de dichos trabajos. La calidad de los trabajos es media-baja, con tamaños muestrales muy variados y sin la utilización de técnicas de enmascaramiento ni ajuste multivariante. Todas las muestras analizadas menos una³⁵ corresponden exclusivamente a pacientes menores de 2 años con BA.

Rubin et al, han evaluado si había correlación entre el tiempo hasta desaturación, tras retirada de oxígeno, y la duración de la oxigenoterapia o estancia hospitalaria⁴¹.

Sung et al han analizado si existía correlación entre el flujo de oxígeno administrado con cánulas nasales y la

fracción inspirada de oxígeno en carpa, para conseguir las mismas presiones transcutáneas de oxígeno⁴².

Consistencia entre estudios

Los estudios disponibles no muestran inconsistencias relevantes, aunque son escasos y con metodología variada.

Estimación de sesgos

La medición de la capacidad predictiva de la $SatO_2$ con respecto a eventos de interés clínico está sometida a un alto sesgo de incorporación, al influir el resultado directamente en la toma de decisiones.

Precisión de las estimaciones

Aunque las estimaciones de algunas de las medidas de efecto tienen un amplio intervalo de confianza, en relación a un pequeño tamaño muestral, no parece que esta imprecisión sea responsable de la dirección del efecto observado.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación

Aunque existe asociación entre una menor $SatO_2$ y un mayor riesgo de ingreso^{29,35,36}, resulta problemático evaluar su validez predictiva ya que es un parámetro que se tiene en cuenta de forma directa a la hora de indicar o no el ingreso. Las estimaciones de sensibilidad y especificidad disponibles en pacientes atendidos en urgencias apenas tienen rentabilidad diagnóstica, tanto para un punto de corte del 95% (sensibilidades del 32 y 66,4% y especificidades del 98 y 71%^{29,35}) como del 90% (sensibilidad del 25,9%; especificidad del 97,9%³⁵). Se ha visto que las cifras de $SatO_2$ en una primera visita a urgencias no se asocian con riesgo de ingreso en las 96 h siguientes³⁶.

Como es lógico, una $SatO_2 < 90%$ al ingreso se asocia a mayores necesidades de oxígeno durante el ingreso³⁸; sin embargo, esta información tiene escaso rendimiento clínico (sensibilidad y especificidad del 58 y 86%).

La $SatO_2$ presenta una buena concordancia interobservador (coeficiente de correlación 0,88), pero se correlaciona mal con los valores de escalas de síntomas o signos clínicos de gravedad³⁹. Este hallazgo sugiere que ambos parámetros miden componentes diferentes de la BA.

Se ha estimado que la monitorización de la $SatO_2$ en el curso del ingreso hospitalario origina un retraso del alta en una cuarta parte de los pacientes de aproximadamente 1,6 días (pacientes susceptibles de alta en base a otros criterios)³⁷.

Con respecto a la utilidad del uso sistemático de esta prueba en urgencias, se ha estimado que la medición rutinaria en el triaje en urgencias de la $SatO_2$ reduce en 50 min la estancia en urgencias sin modificar el riesgo de ingreso⁴⁰. En el mismo estudio, observaron que la predicción de hipoxia por parte del personal de enfermería tenía una limitada validez predictiva de encontrar $SatO_2 < 93%$ (sensibilidad y especificidad del 74 y 44%).

Tabla 3 Tabla simplificada de evidencias sobre validez, precisión o utilidad de la pulsioximetría

| Prueba o parámetro evaluado/autor/año | n CE/CC | E | D | Medida de efecto | RGC* | EE | Efecto | IC95% (p) | Calidad. Comentarios |
|--|---------|---|----|--|--------------|----------------|--------------------|----------------------|---|
| Rosen ³⁵ 1989 SatO ₂ < 95% SatO ₂ < 90% | 1.101 | U | CP | Riesgo de ingreso Riesgo de ingreso | 11%* 11%* | Se/Es Se/Es | Se 66,4 Se 25,9 | Es 71,3 Es 97,9 | 3/5 (a,c,d); < 18 años; atendidos en Urgencias por enfermedad respiratoria con sibilantes (BA, bronquitis, asma, etc.) |
| Mulholland ³⁸ 1990 SatO ₂ < 90% | 60 | H | CP | FiO ₂ máxima > 40% FiO ₂ máxima > 40% | 12% 12% | OR Se/Es | 8,87 Se 58% | 2,11–37,23 Es 86% | 3/5 (a,c,d); < 15 meses; ingresados por BA No hay patrón de referencia; prueba evaluada interfiere en el efecto |
| Shaw ²⁹ 1991 SatO ₂ < 95% | 213 | U | CP | Enfermedad grave (ingreso) Enfermedad grave (ingreso) | 35%* 35%* | RR Se/Es | 3,28 Se 32% | 2,42–4,43 Es 98% | 3/5 (a,c,e); < 13 meses; atendidos en Urgencias por BA; enfermedad grave según escala Wood-Downes, Yale y evolución (no especificado pero coincide con ingreso) |
| Wang ³⁹ 1992 SatO ₂ | 56 | H | CP | Concordancia interobservadores Correlación con escala clínica | | ρ ρ | 0,88 –0,04 | | 1/5 (c); < 2 años; ingresados por BA (43), neumonía (2) o enfermedad cardíaca o pulmonar (11); mala correlación con escala Escala clínica propia |
| Roback ³⁶ 1997 SatO ₂ en 1ª visita | 57/124 | U | CC | Riesgo ingreso en < 96 h | 98% | DM | –0,4 | (p=0,29) | 3/5 (a,b,d); < 1 año; atendidos en urgencias por BA dados de alta; casos: ingreso tras alta en < 96 h; controles: no ingresan tras alta |
| Schroeder ³⁷ 2004 Monitorización de SatO ₂ | 62 | H | CR | Prolongación de ingreso Prolongación de ingreso (días) | | IA X | 26% 1,6 | 15–37 1,1–2 | 2/5(c,d); < 2 años; ingresados por BA; retraso del alta por resultados de la SatO ₂ , permitida por otros parámetros (criterio subjetivo; K=0,75) |

Tabla 3 (continuación)

| Prueba o parámetro evaluado/autor/año | n CE/CC | E | D | Medida de efecto | RGC* | EE | Efecto | IC95% (p) | Calidad. Comentarios |
|---------------------------------------|---------|---|----|-----------------------------|------|-------|--------|-----------|--|
| Choi ⁴⁰ 2006 | 248 | U | CR | Estancia en Urgencias (min) | 299 | DM | -50 | (p=0,033) | 3/5(a,c,d); media de edad 8 meses; atendidos en urgencias por BA; cohorte expuesta tras instaurar la SatO ₂ en el triage; cohorte control: antes de instaurarla |
| SatO ₂ en el triage | 89/159 | | | Riesgo de ingreso | 18% | IA | 20% | ns | |
| Predicción hipoxia (enfermería) | | | | SatO ₂ < 93% | 38%* | Se/Es | Se 74% | Es 44% | |

BA: bronquiolitis aguda; CC: casos y controles; CP: cohortes; CR: cohortes retrospectivo; E: entorno asistencial; EE: estimador de efecto; Es: especificidad; D: diseño epidemiológico; DM: diferencia de medias; FIO₂: fracción inspirada de oxígeno; H: hospital; IA: incidencia acumulada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; K: kappa; n(CE/CC): tamaño muestral (cohorte expuesta o casos/cohorte control o controles); OR: odds ratio; p: significación estadística; RGC: riesgo grupo control; RR: riesgo relativo; SatO₂: saturación de oxígeno; Se: sensibilidad; U: servicio de Urgencias; X: media; ρ: coeficiente de correlación.

*Para algunos estudio riesgo de la muestra global

Rubin et al no encontraron correlación entre el tiempo hasta desaturación por debajo de 90%, en una prueba de retirada de oxígeno, y la duración de la oxigenoterapia o estancia hospitalaria⁴¹; en este estudio se observó, además, que existía un retraso en la suspensión de la oxigenoterapia, tras la comprobación de que el paciente no la necesitaba para mantener la saturación, de entre 25–35 h.

Sung et al no encontraron correlación entre el flujo de oxígeno administrado con cánulas nasales y la fracción inspirada de oxígeno en carpa, para conseguir las mismas presiones transcutáneas de oxígeno⁴².

Grado de relación con la pregunta clínica

La evidencia sobre el papel de la SatO₂, como medición objetiva del compromiso respiratorio en pacientes con BA, puede ser considerada de tipo indirecto, tanto por el tipo de diseño de los estudios como por las limitaciones metodológicas de los mismos.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia

La evidencia disponible parece aplicable en nuestro medio, aunque no nos proporciona información sobre la utilidad del empleo rutinario de la pulsioximetría, ni sobre los puntos de corte a considerar en la toma de decisiones clínicas.

Balance riesgo-beneficio-coste

Considerando el escaso coste, la facilidad de uso y la comodidad para el paciente de la pulsioximetría, parece una intervención diagnóstica con una buena relación coste-beneficio, al menos en pacientes con compromiso respiratorio evidente. Sin embargo, no está clara la utilidad de su uso rutinario ni continuado.

Estimación del impacto de futuros estudios

Existen dudas sobre la utilidad del empleo rutinario de la pulsioximetría, y, especialmente, sobre los puntos de corte a considerar en la toma de decisiones clínicas. Para resolver estas dudas convendría realizar EC o estudios de cohortes que evaluaran la eficacia de un protocolo de interpretación de la SatO₂, utilizando medidas de interés clínico relacionadas con el paciente.

Pruebas de cribado de infección bacteriana

Es frecuente, especialmente en el medio hospitalario, que a los niños con BA febriles o con afectación general se les realicen hemogramas u otros marcadores de infección (proteína C reactiva, procalcitonina, etc.), así como cultivos bacterianos de sangre, orina, secreciones respiratorias o, incluso, líquido cefalorraquídeo. Este hecho es relativamente habitual con los lactantes más pequeños. El objetivo de estas pruebas es descartar infecciones bacterianas asociadas potencialmente graves; sin embargo, el riesgo de estas infecciones es muy bajo en los pacientes con BA. Por otra parte, la validez predictiva de los marcadores de infección varía mucho en función del punto de corte elegido

para cada parámetro y el espectro de pacientes estudiados, no habiéndose demostrado la efectividad de su uso rutinario.

Volumen de la evidencia

Una revisión sistemática⁴ analiza 10 estudios que incluyeron hemograma en todos los pacientes con BA, pero sin aportar información agrupada de interés.

Ocho estudios de cohortes retrospectivos, dos de cohortes prospectivos y dos estudios transversales han analizado el riesgo de infección bacteriana asociada en pacientes con síntomas de BA⁴³⁻⁵², la capacidad predictiva de variables clínicas⁵² y parámetros analíticos⁵³ y la utilidad de los cultivos bacterianos en estos pacientes^{44,54}. El escenario clínico más estudiado ha sido el del lactante menor de tres meses con fiebre, en el que se asume un mayor riesgo de bacteriemia oculta o infección bacteriana asociada. Se ha explorado si en estos niños, la presencia de síntomas o signos de BA o la identificación de VRS, serían predictores válidos de bajo riesgo de infección bacteriana^{43,47,48,51}. En la [tabla 4](#) se resumen las características y principales resultados de dichos trabajos. La calidad de los estudios es media, sin utilización de técnicas de enmascaramiento y sólo en unos pocos estudios ajuste multivariante^{44,48,54}. Los tamaños muestrales son amplios, aunque el número de eventos de interés puede ser reducido, dado el bajo riesgo de los mismos. En seis estudios los pacientes son menores de 3 meses y sólo uno incluye mayores de 2 años, atendidos a nivel hospitalario (8 en hospitalización, tres en urgencias y uno en cuidados intensivos). Los diagnósticos considerados han sido BA, menos en cinco trabajos que eran infecciones por VRS.

En un estudio no incluido en el anexo 1, se ha valorado la validez de la procalcitonina, proteína C reactiva y el recuento leucocitario para distinguir infección bacteriana y viral, en una muestra de niños con infección respiratoria baja, no representativa de los pacientes con BA⁵⁵. Otro estudio ha valorado la validez de procalcitonina, proteína C reactiva y el recuento leucocitario para diferenciar entre BA con VRS positivo y negativo⁵⁶.

Consistencia entre estudios

Las estimaciones de riesgo de infección bacteriana presentan una discreta variabilidad, debida a las diferentes edades de los pacientes y sobre todo a la heterogénea indicación de la realización de cultivos entre estudios. Para las otras medidas de efecto no existen discordancias importantes entre los escasos estudios disponibles.

Estimación de sesgos

Aunque el riesgo estimado de infección bacteriana es bajo, podría ser incluso menor en el conjunto de pacientes con BA, dada la previsible selección de casos con mayor afectación en los estudios publicados en relación a la indicación de cribado de infección. Un fenómeno similar podría haber sobredimensionado las estimaciones de riesgos de los factores predictivos de infección bacteriana.

Precisión de las estimaciones

El reducido número de infecciones bacterianas encontrado podría limitar la potencia de los estudios para detectar factores predictivos de infección.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación

El riesgo de infección bacteriana asociada en pacientes con síntomas de BA es en general bajo⁴³⁻⁵². Para el conjunto de infecciones bacterianas, bacteriemias, meningitis e infecciones del tracto urinario (ITU), se sitúa en una mediana de 2,4% (intervalo: 1,1-6,5%), a expensas fundamentalmente de ITU. Para las bacteriemias la mediana es del 0% (intervalo: 0-0,7%), mientras que para las ITU del 2% (intervalo 0,6-6,5%). Las diferencias encontradas podrían deberse a las diferentes edades de los pacientes y sobre todo a la heterogénea indicación de la realización de cultivos entre estudios. No obstante, no está claro el significado clínico de algunas de esas infecciones, a pesar de que los criterios de interpretación de urocultivos suelen ser correctos (orinas obtenidas mediante cateterismo).

En lactantes menores de 3 meses ingresados con BA se ha realizado cribado de infección bacteriana (con cultivos de orina, sangre y, ocasionalmente, líquido cefalorraquídeo) en la mitad de los casos^{44,54}. Son factores predictivos de su realización la ausencia de diagnóstico de BA al ingreso, la puntuación de una escala de gravedad de síntomas, una edad \leq a 28 días y la ausencia de sibilantes^{44,54}, con riesgos ajustados 1,5 a 4,8 veces superiores. Asimismo, se ha encontrado que la realización de cribado con cultivos, al margen de sus resultados, se asocia a un incremento importante del uso de antibióticos y discreto del riesgo de ingreso y la estancia hospitalaria⁵⁴.

Sólo en tres estudios se han encontrado variables o parámetros clínicos asociados a infección bacteriana, fundamentalmente ITU: la presencia de fiebre⁵⁴, una edad \leq a 28 días⁵² y la existencia de leucocitosis o leucopenia en el hemograma⁵³, aunque los indicadores de validez no sugieren que estas variables ofrezcan predicciones clínicamente útiles. Es previsible que otros marcadores de infección, como la proteína C reactiva o la procalcitonina, pudieran mejorar el rendimiento del hemograma, pero no disponemos de información suficiente en el marco de la BA.

En el escenario clínico del lactante menor de tres meses con fiebre, se ha encontrado que el diagnóstico de BA o la identificación de VRS (ambos parámetros íntimamente relacionados), reducen la probabilidad de que exista una infección bacteriana asociada^{43,47,48,51}, con disminución del riesgo entre 2-5 veces. No obstante, en este grupo de pacientes, el uso de antibióticos es muy frecuente^{44,45,50}, por lo que no está claro el beneficio de esta predicción.

Se ha valorado la validez de la procalcitonina, proteína C reactiva y el recuento leucocitario para distinguir infección bacteriana y viral en una muestra de niños con infección respiratoria baja, no representativa de los pacientes con BA⁵⁵. Los puntos de corte de 2 ng/ml para procalcitonina y 65 mg/l para la proteína C reactiva mostraron sensibilidades del 68,6-79,1% y especificidades del 79,4-67,1%, respectivamente.

Tabla 4 Tabla simplificada de evidencias sobre validez, precisión o utilidad de las pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis

| Prueba o parámetro evaluado/autor/año | n CE/CC | E | D | Medida de efecto | RGC* | EE | Efecto | IC95% (p) | Calidad. Comentarios |
|--|---------|---|----|----------------------------------|-------|------|--------|------------|--|
| Kuppermann ⁴³ 1997 Fiebre con BA vs sin BA | 156/261 | H | CP | ITU o bacteriemia | 13,6% | RR | 0,14 | 0,04–0,45 | 2/5 (a, c); <24 meses; atendidos en urgencias por cuadro febril; cohorte expuesta: con BA; cohorte control: sin BA ITU: $\geq 10^4$ UFC/ml, obtenida por cateterización uretral |
| Riesgo de ITU en BA | | | | ITU | 13,6% | IA | 1,9% | 0–1,9 | |
| Riesgo de bacteriemia en BA | | | | Bacteriemia | 2,7% | IA | 0% | | |
| Antonow ⁴⁴ 1998 | 282 | H | CR | Factores predictivos de cribado | | | | | 3/5 (a,d,e); <2 meses; ingresados por BA; Reciben antibióticos el 47,8% Estancia media de pacientes con cribado vs. sin cribado: 3,4 días vs. 2,8 (p=0,002) |
| Diagnóstico de BA al ingreso | | | | Realización de cribado de sepsis | 50%* | ORa | 0,40 | (p=0,0039) | |
| Escala clínica de gravedad | | | | Realización de cribado de sepsis | 50%* | ORa | 1,30 | (p=0,0026) | |
| RX normal | | | | Realización de cribado de sepsis | 50%* | ORa | 4,80 | (p<0,0001) | |
| RX típica de bronquiolitis | | | | Realización de cribado de sepsis | 50%* | ORa | 0,40 | (p=0,0357) | |
| Edad >28 días | | | | Realización de cribado de sepsis | 50%* | ORa | 0,70 | (p=0,0429) | |
| Riesgo de infección bacteriana | | | | ITU, meningitis o bacteriemia | | IA | 1,7% | | |
| Riesgo de ITU en BA | | | | ITU | | IA | 1% | | |
| Purcell ⁴⁵ 2002 | 2.396 | H | CR | | | | | | 2/5 (a,c); <2 años: 95,3%; ingresados por IRA por VRS; 12 hemocultivos positivos todos contaminantes; uso de antibióticos al ingreso: 70,5% |
| Riesgo bacteriemia en VRS | | | | Hemocultivo positivo | | IA | 0% | | |
| Riesgo ITU en VRS | | | | ITU | | IA | 1,1% | | |
| Meléndez ⁴⁶ 2003 | 329 | U | CR | | | | | | 3/5 (a,c,d); <3 meses; atendidos en Urgencias con BA febril (temperatura rectal >38 °C) ITU: > 10.000 ufc/ml en orina con catéter |
| Riesgo de infección bacteriana | | | | Bacteriemia o meningitis | | Prev | 0% | | |
| Riesgo de ITU en BA | | | | ITU | | Prev | 2% | 0,8–5,7 | |
| Oray-Schrom ⁵⁴ 2003 | 191 | H | CR | | | | | | 3/5 (a,c,e); <3 meses; infección por VRS+detectadas en un hospital (81% ingresados) |

| | | | | | | | | | |
|--|---------|---|----|----------------------------------|-------|------|------|-----------|---|
| Edad <28 días en VRS febril | 101 | | | Realización de cribado de sepsis | 53%* | ORa | 3,7 | 1,2–11,3 | Infección bacteriana grave: un hemocultivo positivo en un empiema y 6 urocultivos positivos (3,1%); solo la presencia de fiebre se asocia a cultivo positivo |
| Ausencia sibilantes en VRS febril | 101 | | | Realización de cribado de sepsis | 53%* | ORa | 2,9 | 1,04–8,3 | |
| Cribado de sepsis vs. no cribado | | | | Riesgo de ingreso | | RR | 2,1 | 1–4,7 | |
| | | | | Uso de antibióticos | | RR | 10,7 | 4,9–23,4 | |
| | | | | Estancia hospitalaria (días) | 1 | DM | 1 | | |
| Titus ⁴⁷ 2003 | 174/174 | H | CR | | | | | | 3/5 (a,c,e); <8 semanas; ingresados por cuadro febril; cohorte expuesta: VRS+; cohorte control: VRS– |
| Riesgo infección bacteriana en VRS+ vs. VRS– | | | | ITU, meningitis o bacteriemia | 14,9% | RR | 0,09 | 0,02–0,38 | |
| Riesgo de ITU en VRS+ vs. VRS– | | | | ITU | 9,7% | RR | 0,41 | 0,18–0,97 | |
| | | | | ITU | 9,7% | IA | 2,7% | | |
| Levine ⁴⁸ 2004 | 1.248 | U | ET | | | | | | 4/5 (a,b,c,d); <60 días; lactantes febriles (>38°) atendidos en Urgencias; infección bacteriana grave: ITU, meningitis, bacteriemia, meningitis bacteriana o enteritis bacteriana Riesgo atribuido a VRS+ y BA similares ITU: ≥5 × 10 ⁴ UFC/ml, o ≥10 ⁴ UFC/ml asociado a análisis orina positivo en muestras por cateterismo, o ≥10 ³ UFC/ml en punción suprapúbica |
| Fiebre con BA vs. sin BA | | | | Infección bacteriana grave | 12,5% | RR | 0,57 | 0,31–1,02 | |
| Riesgo de bacteriemia en BA | | | | Bacteriemia | 2,4% | Prev | 0% | | |
| Riesgo de ITU en BA | | | | ITU | 9,7% | Prev | 6,5% | 3,2–11,7% | |
| Fiebre con VRS+ vs. VRS– | | | | Infección bacteriana grave | 12,5% | ORa | 0,58 | 0,33–0,99 | |
| | | | | Bacteriemia | 2,3% | RR | 0,50 | 0,1–1,6 | |
| | | | | ITU | 10,1% | RR | 0,5 | 0,3–0,9 | |
| Purcell ⁴⁹ 2004 | 912 | H | CR | | | | | | 2/5 (a, d); <6,5 años (94% <2 años); ingresados por IRA por VRS con fiebre; 51,5% hemocultivos; 25,6% urocultivos; no asociación entre temperatura o hemograma y cultivo positivo |
| Riesgo bacteriemia en VRS febril | | | | Hemocultivo positivo | | IA | 0,2% | | |
| Riesgo ITU en VRS febril | | | | ITU | | IA | 3% | | |
| Randolph ⁵⁰ 2004 | 165 | I | CR | | | | | | 3/5 (a,c,d); lactantes ingresados en UCI por BA |
| | | | | Hemocultivo | | IA | 0,6% | | |

Tabla 4 (continuación)

| Prueba o parámetro evaluado/autor/año | n CE/CC | E | D | Medida de efecto | RGC* | EE | Efecto | IC95% (p) | Calidad. Comentarios |
|---------------------------------------|---------|---|----|------------------------------------|-------|-------|--------|------------|--|
| Riesgo bacteriemia en BA VRS+ | | | | | | | | | VRS+; hemocultivo en 155 (84%), orina en 121 (73%), LCR 85 (51,5%); todos los pacientes intubados y el 80,4% de no intubados recibieron antibióticos |
| Riesgo ITU en BA VRS+ | | | | ITU | | IA | 0,6% | | |
| Bilavsky ⁵¹ 2007 | 136/312 | H | CP | | | | | | 2/5 (a,c); <90 días; ingresados por cuadro febril; cohorte expuesta: BA; cohorte control: no BA; entre las BA todas las infecciones eran ITU |
| Fiebre con BA vs sin BA | | | | ITU, meningitis o urosepsis | 9,6% | RR | 0,23 | 0,07–0,74 | |
| Riesgo de ITU | | | | ITU | 8% | IA | 2,25% | | |
| Purcell ⁵³ 2007 | 1.920 | H | CR | | | | | | 2/5 (a,d); <36 meses; ingresados por IRA por VRS con fiebre; hemograma alterado: leucocitos <5.000 o >15.000 |
| Hemograma alterado en VRS febril | 672 | | | Hemocultivo o urocultivo positivos | 4,9%* | Se/Es | Se 12% | Es 96,1% | |
| Hemograma alterado VRS afebril | 192 | | | Hemocultivo o urocultivo positivos | 3,6% | Se/Es | Se 14% | Es 96,7% | |
| Rovira Girabal ⁵² 2008 | 127 | U | ET | | | | | | 4/5 (a,b,d,e); ≤90 días; atendidos en urgencias por BA; urocultivo positivo (≥10 ⁴ UFC de una bacteria patógena); riesgo de bacteriemia |
| Riesgo bacteriemia en BA | | | | Hemocultivo positivo | | Prev | 0,7% | | |
| Riesgo ITU en BA | | | | Urocultivo positivo | | Prev | 4,7% | 1,7–9,9% | |
| Edad ≤28 días | | | | Urocultivo positivo | | OR | 5,47 | 1,05–28,52 | |

BA: bronquiolitis aguda; CP: cohortes; CR: cohortes retrospectivo; E: entorno asistencial; EE: estimador de efecto; Es: especificidad; ET: estudio transversal; D: diseño epidemiológico; DM: diferencia de medias; H: hospital; I: cuidados intensivos; IA: incidencia acumulada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ITU: infección urinaria; LCR: líquido cefalorraquídeo; n(CE/CC): tamaño muestral (cohorte expuesta o casos/cohorte control o controles); p: significación estadística; OR: odds ratio; ORa: OR ajustado; Prev: prevalencia; RGC: riesgo grupo control; RR: riesgo relativo; Se: sensibilidad; U: servicio de Urgencias; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; UFC/ml: unidades formadoras de colonias por mililitro; VRS: virus respiratorio sincitial. *Para algunos estudio riesgo de la muestra global.

En un pequeño estudio con pacientes ingresados por BA se encontró que los resultados de la procalcitonina, la proteína C reactiva y el recuento leucocitario no permitían diferenciar los casos con o sin VRS⁵⁶, tan sólo se observó mayor presencia de neutrófilos inmaduros en las BA por VRS (33% vs. 0%). En este estudio tenían valores elevados de proteína C reactiva y procalcitonina un 31% y 4% de los casos, respectivamente, sin evidenciarse en ninguno de ellos infección bacteriana asociada.

Grado de relación con la pregunta clínica

La evidencia que disponemos sobre la utilidad de las pruebas de cribado de infección bacteriana en pacientes con síntomas de BA es escasa e indirecta, dado el diseño y limitaciones de los estudios existentes.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia

La escasa información existente, fundamentalmente el bajo riesgo de infección bacteriana en pacientes con síntomas de BA, parece aplicable a nuestro medio. No obstante, los datos existentes sobre factores de riesgo de infección bacteriana no permiten realizar predicciones válidas en las que basar la indicación o no de las pruebas de cribado de infección.

Balance riesgo-beneficio-coste

Con la información disponible no podemos establecer la relación coste-beneficio del cribado de infección bacteriana en pacientes con BA. Es poco probable que el uso rutinario de estas pruebas justifique el potencial beneficio del diagnóstico de infecciones bacteriana potencialmente graves, no detectables con el seguimiento clínico de los pacientes.

Estimación del impacto de futuros estudios

Serían necesarios estudios de diseño y validación de modelos predictivos de infección bacteriana en BA, para establecer protocolos de indicación de las pruebas de cribado de infección en estos pacientes.

Financiación

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

Documentalistas

María García-Puente Sánchez del Hospital de Torre Vieja (Alicante). Beatriz Muñoz Martín del Complejo Asistencial de Zamora (Zamora).

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 fundamentalmente).

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 Norniella. 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.

Bibliografía

- González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo de Revisión y Panel de Expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto aBREVIADo. Recomendaciones de la Conferencia de Consenso sobre Bronquiolitis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(3): 221.e1–221.e33.
- Henrickson KJ, Hall CB. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(11 Suppl):S36–40.
- Henrickson KJ. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:S6–10.
- Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:119–26.

5. Antona MS, Arana JI, Aritmendi MC, Bertó J, Climent Riera V, Gómez Campderá JA, et al. Bronquiolitis en la infancia. Revisión de 90 casos. *Acta Pediatr Esp.* 2000;58:513–8.
6. Dayan P, Ahmad F, Urtecho J, Novick M, Dixon P, Levine D, et al. Test characteristics of the respiratory syncytial virus enzyme-linked immunoabsorbent assay in febrile infants <or=60 days of age. *Clin Pediatr (Phila).* 2002;41:415–8.
7. Ong GM, Wyatt DE, O'Neill HJ, McCaughey C, Coyle PV. A comparison of nested polymerase chain reaction and immunofluorescence for the diagnosis of respiratory infections in children with bronchiolitis, and the implications for a cohorting strategy. *J Hosp Infect.* 2001;49:122–8.
8. Schauer U, Ihorst G, Rohwedder A, Petersen G, Berner R, Frank HD, et al. Evaluation of respiratory syncytial virus detection by rapid antigen tests in childhood. *Klin Padiatr.* 2007;219:212–6.
9. Ahluwalia G, Embree J, McNicol P, Law B, Hammond GW. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 1987;25(5):763–7.
10. Macfarlane P, Denham J, Assous J, Hughes C. RSV testing in bronchiolitis: which nasal sampling method is best? *Arch Dis Child.* 2005;90:634–5.
11. Chan KH, Peiris JS, Lim W, Nicholls JM, Chiu SS. Comparison of nasopharyngeal flocced swabs and aspirates for rapid diagnosis of respiratory viruses in children. *J Clin Virol.* 2008;42:65–9.
12. Jonathan N. Diagnostic utility of BINAX NOW RSV—an evaluation of the diagnostic performance of BINAX NOW RSV in comparison with cell culture and direct immunofluorescence. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006;5:13.
13. Lipson SM, Popiolek D, Hu QZ, Falk LH, Bornfreund M, Krilov LR. Efficacy of Directigen RSV testing in patient management following admission from a paediatric emergency department. *J Hosp Infect.* 1999;41:323–9.
14. Slinger R, Milk R, Gaboury I, Diaz-Mitoma F. Evaluation of the QuickLab RSV test, a new rapid lateral-flow immunoassay for detection of respiratory syncytial virus antigen. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3731–3.
15. Aslanzadeh J, Zheng X, Li H, Tetreault J, Ratkiewicz I, Meng S, et al. Prospective evaluation of rapid antigen tests for diagnosis of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infections. *J Clin Microbiol.* 2008;46:1682–5.
16. Pérez-Ruiz M, Fernández-Roldán C, Navarro-Martí JM, Rosa-Fraile M. Evaluación preliminar de nuevos métodos de detección de antígeno para el diagnóstico rápido de virus respiratorio sincitial. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:599–604.
17. Zheng X, Quianzon S, Mu Y, Katz BZ. Comparison of two new rapid antigen detection assays for respiratory syncytial virus with another assay and shell vial culture. *J Clin Virol.* 2004;31:130–3.
18. Shetty AK, Treynor E, Hill DW, Gutierrez KM, Warford A, Baron EJ. Comparison of conventional viral cultures with direct fluorescent antibody stains for diagnosis of community-acquired respiratory virus infections in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:789–94.
19. Mackie PL, McCormick EM, Williams C. Evaluation of Binax NOW RSV as an acute point-of-care screening test in a paediatric accident and emergency unit. *Commun Dis Public Health.* 2004;7:328–30.
20. Gregson D, Lloyd T, Buchan S, Church D. Comparison of the RSV respi-strip with direct fluorescent-antigen detection for diagnosis of respiratory syncytial virus infection in pediatric patients. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5782–3.
21. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health.* 1990;26:209–11.
22. García García M, Calvo Rey C, Quevedo Teruel S, Martínez Pérez M, Sánchez Ortega F, Martín del Valle F, et al. Radiografía de tórax en la bronquiolitis: ¿es siempre necesaria? *An Pediatr (Barc)* 2004;61:219–219.
23. El-Radhi AS, Barry W, Patel S. Association of fever and severe clinical course in bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1999;81:231–4.
24. Mahabee-Gittens EM, Bachman DT, Shapiro ED, Dowd MD. *Clin Pediatr (Phila).* 1999;38:395–9.
25. Kneyber MC, Moons KG, de Groot R, Moll HA. Predictors of a normal chest X-ray in respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:277–83.
26. Walsh-Kelly CM, Hennes HM. Do clinical variables predict pathologic radiographs in the first episode of wheezing? *Pediatr Emerg Care.* 2002;18:8–11.
27. Farah MM, Padgett LB, McLario DJ, Sullivan KM, Simon HK. First-time wheezing in infants during respiratory syncytial virus season: chest radiograph findings. *Pediatr Emerg Care.* 2002;18:333–6.
28. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 2007;150:429–33.
29. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child.* 1991;145:151–5.
30. 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(3 Pt 1):463–7.
31. 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.
32. Lopez Guinea A, Casado Flores J, Martín 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.
33. Friis B, Eiken M, Hornsleth A, Jensen A. Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. Correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79:219–25.
34. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:997–1000.
35. Rosen LM, Yamamoto LG, Wiebe RA. Pulse oximetry to identify a high-risk group of children with wheezing. *Am J Emerg Med.* 1989;7:567–70.
36. Roback MG, Baskin MN. Failure of oxygen saturation and clinical assessment to predict which patients with bronchiolitis discharged from the emergency department will return requiring admission. *Pediatr Emerg Care.* 1997;13:9–11.
37. Schroeder AR, Marmor AK, Pantell RH, Newman TB. Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay in bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:527–30.
38. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet.* 1990;335:1259–61.
39. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:106–9.
40. Choi J, Claudius I. Decrease in emergency department length of stay as a result of triage pulse oximetry. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:412–4.
41. Rubin FM, Fischer GB. Clinical and transcutaneous oxygen saturation characteristics in hospitalized infants with acute viral bronchiolitis. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:435–42.
42. Sung V, Massie J, Hochmann MA, Carlin JB, Jansen K, Robertson CF. Estimating inspired oxygen concentration delivered by nasal prongs in children with bronchiolitis. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2008;44:14–8.

43. 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.
44. Antonow JA, Hansen K, McKinstry CA, Byington CL. Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:231-6.
45. 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.
46. Meléndez E, Harper MB. Utility of sepsis evaluation in infants 90 days of age or younger with fever and clinical bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:1053-6.
47. Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2003;112:282-4.
48. 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.
49. 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.
50. Randolph AG, Reder L, Englund JA. Risk of bacterial infection in previously healthy respiratory syncytial virus-infected young children admitted to the intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:990-4.
51. Bilavsky E, Shouval DS, Yarden-Bilavsky H, Fisch N, Ashkenazi S, Amir J. A Prospective Study of the Risk for Serious Bacterial Infections in Hospitalized Febrile Infants with or without Bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008.
52. Rovira Girabal N, Ricart Campos S, Curcoy Barcenilla AI, Trenchs Sainz De La Maza V, Luaces Cubells C. Febrile bronchiolitis. Coexistence with urinary infection in infants under 3 months of age. *Revista Espanola de Pediatria.* 2008;64:136-9.
53. Purcell K, Fergie J. Lack of usefulness of an abnormal white blood cell count for predicting a concurrent serious bacterial infection in infants and young children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:311-5.
54. Oray-Schrom P, Phoenix C, St Martin D, Amoateng-Adjepong Y. Sepsis workup in febrile infants 0-90 days of age with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Emerg Care.* 2003;19:314-9.
55. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:963-8.
56. Resch B, Gusenleitner W, Muller W. Procalcitonin, interleukin-6, C-reactive protein and leukocyte counts in infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:475-6.
57. Waner JL, Whitehurst NJ, Todd SJ, Shalaby H, Wall LV. Comparison of directigen RSV with viral isolation and direct immunofluorescence for the identification of respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol.* 1990;28:480-3.
58. Chattopadhyaya D, Chatterjee R, Anand VK, Kumari S, Patwari AK. Lower respiratory tract infection in hospitalized children due to respiratory syncytial (RS) virus during a suspected epidemic period of RS virus in Delhi. *J Trop Pediatr.* 1992;38:68-73.
59. Mackie PL, Joannidis PA, Beattie J. Evaluation of an acute point-of-care system screening for respiratory syncytial virus infection. *J Hosp Infect.* 2001;48:66-71.
60. Reina J, Gonzalez Gardenas M, Ruiz de Gopegui E, Padilla E, Ballesteros F, Mari M, et al. Prospective evaluation of a dot-blot enzyme immunoassay (Directigen RSV) for the antigenic detection of respiratory syncytial virus from nasopharyngeal aspirates of paediatric patients. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:967-71.
61. Grondahl B, Puppe W, Weigl J, Schmitt HJ. Comparison of the BD Directigen Flu A+B Kit and the Abbott TestPack RSV with a multiplex RT-PCR ELISA for rapid detection of influenza viruses and respiratory syncytial virus. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:848-50.
62. Goodrich JS, Miller MB. Comparison of Cepheid's analyte-specific reagents with BD directigen for detection of respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol.* 2007;45:604-6.
63. Mokkaapati VK, Sam Niedbala R, Kardos K, Perez RJ, Guo M, Tanke HJ, et al. Evaluation of UPLink-RSV: prototype rapid antigen test for detection of respiratory syncytial virus infection. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1098:476-85.
64. Tillmann RL, Simon A, Muller A, Schildgen O. Sensitive commercial NASBA assay for the detection of respiratory syncytial virus in clinical specimen. *PLoS ONE.* 2007;2.
65. Myers C, Wagner N, Kaiser L, Posfay-Barbe K, Gervaix A. Use of the rapid antigenic test to determine the duration of isolation in infants hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clinical Pediatrics.* 2008;47:493-5.
66. Wyder-Westh C, Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Aebi C. Evaluation of two rapid detection assays for identification of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions of young children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:774-5.
67. Aldous WK, Gerber K, Taggart EW, Thomas J, Tidwell D, Daly JA. A comparison of Binax NOW to viral culture and direct fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;49:265-8.
68. Aldous WK, Gerber K, Taggart EW, Rupp J, Wintch J, Daly JA. A comparison of Thermo Electron RSV OIA to viral culture and direct fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus. *J Clin Virol.* 2005;32:224-8.
69. Cruz AT, Cazacu AC, Greer JM, Demmler GJ. Performance of a rapid assay (Binax NOW) for detection of respiratory syncytial virus at a children's hospital over a 3-year period. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1993-5.
70. Selvarangan R, Abel D, Hamilton M. Comparison of BD Directigen EZ RSV and Binax NOW RSV tests for rapid detection of respiratory syncytial virus from nasopharyngeal aspirates in a pediatric population. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62:157-61.
71. Kuypers J, Wright N, Morrow R. Evaluation of quantitative and type-specific real-time RT-PCR assays for detection of respiratory syncytial virus in respiratory specimens from children. *J Clin Virol.* 2004;31:123-9.
72. Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, Huang ML, Cent A, Corey L, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2382-8.
73. Reis AD, Fink MC, Machado CM, Paz Jde Jr. P, Oliveira RR, Tateno AF, et al. Comparison of direct immunofluorescence, conventional cell culture and polymerase chain reaction techniques for detecting respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates from infants. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2008;50:37-40.
74. Eugene-Ruellan G, Freymuth F, Bahloul C, Badrane H, Vabret A, Tordo N. Detection of respiratory syncytial virus A and B and parainfluenzavirus 3 sequences in respiratory tracts of infants by a single PCR with primers targeted to the L-polymerase gene and differential hybridization. *J Clin Microbiol.* 1998;36:796-801.
75. Kotaniemi-Syrjanen A, Laatikainen A, Waris M, Reijonen TM, Vainionpaa R, Korppi M. Respiratory syncytial virus infection in children hospitalized for wheezing: virus-specific studies from infancy to preschool years. *Acta Paediatr.* 2005;94:159-65.