

Conferencia de Consenso

“Manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis aguda”

**Proyecto aBREVIADo
(BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación)**

Índice:

Autoría	4
Avales	6
Financiación	6
Declaración de Conflicto de Intereses	6
Fecha de Finalización	6
Preguntas y Resumen de las Recomendaciones	7
Métodos de la Conferencia de Consenso	16
Epidemiología de la bronquiolitis aguda. Factores de riesgo.	26
Perfil etiológico de la bronquiolitis aguda y patrones clínicos asociados.	32
Validez de las pruebas de diagnóstico rápido de infección por el virus respiratorio sincitial.	37
Pruebas diagnósticas en el manejo de la bronquiolitis aguda: radiografía de tórax, pulsioximetría y pruebas de cribado de infección bacteriana.	43
Factores pronósticos de gravedad en bronquiolitis aguda.	54
Escalas de valoración de síntomas o gravedad	61
Riesgo de asma postbronquiolitis	66
Tratamiento de la bronquiolitis aguda.	72
T.1.- Tratamiento de Soporte	74
T.2.- Broncodilatadores	75
T.2.A.- Beta-2-Agonistas (Salbutamol)	75
T.2.B.- Adrenérgicos (Adrenalina)	77
T.2.C.- Anticolinérgicos (Bromuro de Ipratropio)	79
T.3.- Corticoides	80
T.3.A.- Corticoides Nebulizados	80
T.3.B.- Corticoides Orales	81
T.3.C.- Corticoides Parenterales	81
T.4.- Ribavirina	83
T.5.- Antibióticos	84
T.6.- Suero Salino Hipertónico	85
T.7.- Inmunoglobulinas	87
T.8.- Tratamiento del Fracaso Respiratorio	87
T.8.A.- Oxigenoterapia	87
T.8.B.- Soporte Respiratorio	88
T.8.C.- Heliox	89
T.8.D.- Surfactante	90
T.8.E.- Metilxantinas	90
T.8.F.- Humedad Ambiental	91
T.8.G.- Óxido Nítrico	91
T.9.- Fisioterapia	91
T.10.- Otros Tratamientos	92

Prevención de la bronquiolitis aguda.	134
PV.1.- Corticoides	136
PV.1.A.- Corticoides Nebulizados	136
PV.1.B.- Corticoides Orales	137
PV.2.- Inhibidores de Leucotrienos (Montelukast)	138
PV.3.- Otras Intervenciones	139
PV.4.- Inmunoglobulinas	139
PV.5.- Anticuerpos Monoclonales (Palivizumab)	140
PV.6.- Medidas Preventivas frente a la Infección Nosocomial	145
Evaluación de costes en la bronquiolitis aguda.	160
Recomendaciones de la Conferencia de Consenso	169
Anexos	193
Abreviaturas empleadas en las tablas de evidencia.	193
Tablas simplificadas de evidencia	194
Bibliografía	283

AUTORIA:

Diseño del Proyecto, Coordinación de la Revisión Bibliográfica, Coordinación de la Conferencia de Consenso y Elaboración de las Recomendaciones.

Javier González de Dios. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Universidad Miguel Hernández. Alicante

Carlos Ochoa Sangrador. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora

Revisión Bibliografía para la Conferencia de Consenso (por orden alfabético)

Jesús M^a Andrés de Llano. Pediatra. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Palencia. Palencia.

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

Ana Fe Bajo Delgado. Pediatra. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen Concha Zamora.

Albert Balaguer. Pediatra. Servicio de Pediatría. Hospital General de Catalunya. Universitat Internacional de Catalunya. Barcelona.

Antonio Bonillo Perales. Pediatra. Servicio de Pediatría. Hospital de Torrecárdenas. Almería.

José Cristóbal Buñuel Álvarez. Pediatra. Centro de Salud ABS Girona-4. Institut Catalá de Salut. Gerona.

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

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

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

José Elviro Fernández Alonso. Pediatra. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Palencia. Palencia.

Mercedes Fernández Rodríguez. Pediatra. Centro de Salud EAP Potes. SERMAS. Madrid

Santiago Lapeña López de Armentia. Pediatra. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de León. León

Javier López Ávila. Pediatra. Centro de Salud San Bernardo Oeste. Salamanca.

Cristina Molinos Norniella. Pediatra. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón.

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

Svetlana Todorcevic. Pediatra. Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

Documentalistas:

María García-Puente Sánchez. Bibliotecaria Hospital de Torrevieja. Alicante.

Beatriz Muñoz Martín. Bibliotecaria Complejo Asistencial de Zamora. Zamora.

Panel de Expertos de la Conferencia de Consenso y Elaboración de las Recomendaciones (por orden alfabético)

M^a Teresa Callén Blecua. Centro de Salud Bidebieta . Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap). San Sebastián. Guipúzcoa.

Xavier Carbonell Estrany. Servicio de Pediatría. Hospital Clínic-Sant Joan de Déu. Sociedad Española de Neonatología (SEN). Barcelona.

Servando García de la Rubia. Centro de Salud Los Dolores. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP). Murcia.

Luís García Marcos. Unidad de Investigación y Área de Pediatría. Universidad de Murcia. Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP). Murcia.

Federico Gutiérrez Larraya. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC). Madrid.

Javier Korta Murua. Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital de Donostia. Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). San Sebastián. Guipúzcoa

Carles Luaces Cubells. Servicio de Urgencias Pediátricas. Hospital San Juan de Dios. Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP). Barcelona.

Federico Martinón Torres. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Santiago de Compostela, La Coruña.

Manuel Praena Crespo. Centro de Salud La Candelaria. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap). Sevilla.

Rosa Rodríguez Fernández. Servicio de Infectología Pediátrica. Hospital Gregorio Marañón. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Madrid.

Jesús Sánchez-Etxaniz. Servicio de Urgencias Pediátricas. Hospital de Cruces. Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP). Baracaldo, Vizcaya

AVALES

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

FINANCIACIÓN

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

DECLARACIÓN DE 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.

FECHA DE FINALIZACIÓN:

10 de octubre de 2009

PREGUNTAS Y RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

NE niveles de evidencia

GR grados de recomendación

NE	GR
----	----

Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo.

E.1.1.- ¿Cuál es el riesgo de BA en nuestro medio?

- Para población menor de dos años la frecuencia de ingreso por BA se sitúa entre 1-3,5% y para IRA de vías bajas por VRS entre el 0,8-2,5%.	II	
- Las estimaciones de frecuencia de consultas en atención primaria se sitúa entre 4-20% y en urgencias entre 1-2 %	III	
- Para población de riesgo la frecuencia recogida en la mayoría de los estudios se refiere a ingresos por IRA por VRS: ≤32 SG entre 4,4-18%; niños con DBP entre 7,3-42%, niños con CC entre 1,6-9,8%	II y III	

E.1.2.- ¿Qué factores deben ser tenidos en cuenta para la estimación del riesgo de BA en nuestro medio?

Los principales factores a considerar en la estimación del riesgo de BA son: prematuridad, DBP, EPC, CC (fundamentalmente las complejas, hemodinámicamente inestables o con hiperflujo pulmonar), edad al inicio de la epidemia inferior a 3-6 meses: Otros factores son: hermanos mayores o asistencia a guardería, sexo masculino, exposición a tabaco (fundamentalmente durante la gestación), lactancia materna durante menos de 1-2 meses y variables asociadas a bajo nivel socioeconómico	II y III	B
--	----------	---

Perfil etiológico de la bronquiolitis aguda y patrones clínicos asociados

E.2.1.- ¿Cuál es el perfil etiológico habitual en la BA?

El VRS es el agente dominante de las BA, constituyendo el 56% de los casos ingresados por debajo de los dos años (intervalo 27%-73%). Otros virus implicados por orden descendente de frecuencia son los rinovirus, adenovirus, metapneumovirus, virus de la gripe, parainfluenza, enterovirus y bocavirus.	II	
El porcentaje de BA con virus identificado en los trabajos en que se ha recurrido a técnicas de reacción en cadena de polimerasa no supera el 75-80%. Entre el 9% y el 27% de los casos presentan coinfección viral.		

E.2.2.- ¿Existe algún patrón clínico característico de las BA por VRS?

La clínica no resulta útil para diferenciar la etiología de la BA. Aunque las BA por VRS tienen más sibilantes y trabajo respiratorio, mayor duración de síntomas y oxigenoterapia y se asocian a menor uso de antibióticos, estos datos están asociados a la menor edad de los pacientes que las presentan y no permiten predecir la etiología.	III	C
--	-----	---

E.2.3.- ¿La identificación etiológica es útil de cara al manejo terapéutico o el pronóstico de los pacientes con BA?

En general, la identificación etiológica no resulta útil de cara al manejo de los pacientes con BA. No obstante, en lactantes pequeños (< 3 meses) con BA febriles en el medio hospitalario, la identificación de un VRS u otros virus respiratorios puede facilitar el manejo conservador de dichos pacientes y ahorrar intervenciones diagnósticas y/o terapéuticas.	III y IV	C
--	----------	---

Validez de las pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS

D.1.1.- ¿Cuál es la muestra respiratoria más apropiada para la identificación del VRS en pacientes con BA?

Se recomienda la recogida de aspirados nasofaríngeos para la identificación del VRS.	II	B
--	----	---

NE	GR
----	----

D.1.2.- ¿Son válidas las pruebas de diagnóstico rápido de infección VRS (enzimoinmunoanálisis, inmunocromatografía, inmunoensayo óptico e inmunofluorescencia directa) en pacientes con BA?

Las pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS son aceptablemente válidas, presentando una moderada-alta sensibilidad y una alta especificidad en relación a otras pruebas de referencia (cultivo y/o reacción en cadena de polimerasa). Las pruebas más empleadas, por su escasa complejidad y rapidez (técnicas de enzimoinmunoanálisis, 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.	II	B
---	----	---

D.1.3.- ¿Se recomienda el empleo rutinario de las pruebas de diagnóstico rápido de infección VRS en los pacientes con BA?

No se recomienda el empleo rutinario de pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS en los pacientes con BA.	III	C
---	-----	---

D.1.4.- ¿Debe considerarse en el empleo de las técnicas de diagnóstico rápido algún criterio relacionado con la edad, ámbito de asistencia del paciente (cuidados intensivos, hospitalización, urgencias, primaria), antecedentes o gravedad?

Podría considerarse el uso de pruebas de diagnóstico rápido de VRS en el medio hospitalario con pacientes menores de 3 meses. Aunque los resultados negativos de estas pruebas no permiten descartar la presencia de infección por VRS y por lo tanto evitar el aislamiento de los pacientes, en el curso de epidemias, un resultado positivo facilitaría la agrupación de enfermos hospitalizados.	IV	D
---	----	---

Pruebas diagnósticas en el manejo de la bronquiolitis aguda: radiografía de tórax, pulsioximetría y pruebas de cribado de infección bacteriana

D.2.1.- ¿Resulta útil la realización de una radiografía de tórax para el manejo de la BA?

No se recomienda el uso rutinario de la radiografía de tórax en la BA.	II	B
--	----	---

D.2.2.- ¿Existe algún criterio que permita identificar a los pacientes en los que la radiografía de tórax sea útil?

No existen signos o síntomas concretos que permitan identificar a los pacientes que se beneficiarán de la realización de una radiografía de tórax. No obstante podría considerarse en pacientes con BA que presentan un deterioro clínico evidente o en los que existen dudas diagnósticas.	IV	D
---	----	---

D.2.3.- ¿Resulta útil la medición de la saturación de oxígeno en los pacientes con BA?

La medición de la saturación de oxígeno resulta útil en la valoración inicial o en el control de los cambios clínicos de los pacientes con BA. Sin embargo, no parece justificada la monitorización rutinaria mantenida.	III	C
--	-----	---

D.2.4.- ¿Existe algún criterio que permita identificar a los pacientes que precisan la medición de la saturación de oxígeno?

Se recomienda la medición de la SatO ₂ en la valoración inicial de todos los pacientes y en el control de cambios clínicos en los pacientes con compromiso respiratorio.	III y IV	C
---	----------	---

D.2.5.- ¿Qué puntos de corte de la saturación de oxígeno orientan en el manejo del paciente con BA?

- Los pacientes con SatO ₂ > 94% y sin otros signos o síntomas de compromiso respiratorio o afectación general pueden ser manejados habitualmente a nivel ambulatorio	IV	C
- Los pacientes con SatO ₂ < 92% requieren oxigenoterapia	III	C
- En pacientes con SatO ₂ entre 92 y 94% se valorará individualmente la administración de oxígeno y el manejo ambulatorio, considerando conjuntamente otros parámetros: trabajo respiratorio, alimentación, ambiente familiar, posibilidad de control, etc.	IV	C

NE	GR
----	----

D.2.6.- ¿Existe algún criterio que permita identificar a los pacientes con BA que requieren la realización de cribado de infección bacteriana?

No existen criterios clínicos con suficiente capacidad predictiva como para seleccionar los casos que se beneficiarían de dichas pruebas; podría considerarse su realización en pacientes con fiebre persistente, edad inferior a un mes o con signos o síntomas de gravedad	III y IV	C
--	----------	---

Factores pronósticos de gravedad en bronquiolitis agudas

PN.1.1.- ¿Qué factores de riesgo se asocian con mayor gravedad?

En pacientes ingresados con BA son factores de riesgo documentados de estancias prolongadas o ingreso en UCIP: la displasia broncopulmonar y/o enfermedad pulmonar crónica, la prematuridad, las cardiopatías congénitas y la edad menor de 3 meses	II y IV	B
Son marcadores de gravedad asociados a la indicación de ingreso en pacientes atendidos en urgencias y/o a la duración de la estancia hospitalaria en pacientes ingresados: el aspecto tóxico, la taquipnea, la hipoxia (SatO ₂ < 92%), la presencia de atelectasia o infiltrado en la radiografía de tórax, el trabajo respiratorio aumentado, los signos de deshidratación, la taquicardia y la fiebre.	III	

PN.1.2.- ¿Existe algún modelo predictivo válido de gravedad?

Aunque existen diversos modelos predictivos, ninguno ha mostrado suficiente validez como para recomendar su uso en la práctica clínica.	II	B
---	----	---

PN.1.3.- ¿Qué factores de riesgo o marcadores clínicos de gravedad deben ser considerados en la decisión de ingreso hospitalario?

En la decisión de ingreso hospitalario deben considerarse los siguientes factores de riesgo: prematuridad, DBP y/o EPC, CC y edad menor de 3 meses. Así mismo se deben tener en cuenta los marcadores de gravedad: presencia de apneas, aspecto tóxico, hipoxia (cianosis, SatO ₂ inferior a 92%), taquipnea (según edad), rechazo de tomas o problemas de hidratación. Además, debe valorarse la capacidad del entorno familiar para realizar los cuidados que requiere el paciente con BA.	III y IV	C
---	----------	---

PN.1.4.- ¿Qué factores de riesgo o marcadores clínicos de gravedad deben ser considerados en la decisión de ingreso en UCI?

No existen criterios específicos de ingreso en UCIP aplicables a pacientes con BA, por lo que les serían aplicables los criterios generales.	IV	D
--	----	---

Escalas de valoración de síntomas o gravedad

PN.2.1.- ¿Existe alguna escala más válida y precisa para la valoración de síntomas o gravedad de BA?

Ninguna escala de valoración de síntomas o gravedad de BA ha demostrado ser más válida o precisa como para recomendar su aplicación preferente en la práctica clínica.	III	C
--	-----	---

PN.2.2.- ¿Qué síntomas o signos deben incluirse en la valoración de la gravedad de la BA?

- Los principales síntomas o signos que deben considerarse en la valoración de la gravedad de la BA son la hipoxia, la intensidad y extensión de sibilantes y retracciones torácicas y la FR. Otros signos o síntomas a considerar son la FC, el nivel de conciencia, el grado de hidratación, la presencia de apneas y otros signos directos o indirectos de compromiso respiratorio (rechazo de tomas, tos, capacidad de vocalización, grado de ventilación).	II y III	B
- Toda valoración de síntomas o signos de gravedad debe realizarse tras una adecuada aspiración secreciones nasofaríngeas, para mejorar la precisión de las mediciones.	IV	D

NE	GR
----	----

Riesgo de asma postbronquiolitis

PN.3.1.- ¿Es la BA un factor de riesgo independiente de asma?

Parece existir una consistente y fuerte asociación entre ingreso por BA o IRA baja antes de los dos años y episodios de sibilantes recurrentes en los primeros cinco años de vida. Sin embargo no está claro si en años posteriores dicha asociación se prolonga, existiendo información discordante sobre la asociación entre ingreso por BA o IRA baja y asma.	II	B
--	----	---

Tratamiento de la bronquiolitis aguda

Medidas de soporte

T.1.1.- ¿Debe hacerse alguna recomendación específica sobre el uso de tratamiento de soporte (fluidoterapia, suplementos de oxígeno, desobstrucción nasal, posición) en el manejo de la BA?

No existe un tratamiento de soporte específico en el manejo de la BA. Se consideran recomendaciones basadas en la opinión de expertos y en la buena práctica clínica las siguientes:		C
- Los niños con dificultad respiratoria grave y/o cianosis y/o SatO ₂ < 92% deben recibir O ₂ suplementario	II-2	
- Se recomienda aspirar las secreciones respiratorias antes de las tomas, antes de valorar la gravedad, antes de cada tratamiento inhalado y cuando se objetiven signos de obstrucción de vías altas.	III y IV	
- Se recomienda aplicar medidas posturales: elevación de la cabecera de la cuna.	III y IV	
- Se debe valorar el estado de hidratación y la capacidad de tomar líquidos.	III y IV	
- Se recomienda fraccionar y/o espesar las tomas si se objetiva dificultad para la ingesta	III y IV	
- La alimentación por SNG puede ser una opción en los niños con riesgo de deshidratación y desnutrición.	III y IV	
- En los niños más graves o en los que no toleren la vía oral se recomienda canalizar una vía e hidratar vía IV	II-2	
- Evitar exposición al tabaco	III y IV	

Broncodilatadores

T.2.a.1.- ¿Es eficaz el salbutamol inhalado en el tratamiento de la BA?

No se recomienda el uso rutinario de salbutamol en el tratamiento de la BA, por tener una relación beneficio-riesgo desfavorable.	I y II-1	A
---	----------	---

T.2.a.2.- ¿Es eficaz el salbutamol oral en el tratamiento de la BA?

No debe emplearse el salbutamol oral en el tratamiento de la BA, por tener con una relación beneficio-riesgo muy desfavorable.	II-1	B
--	------	---

T.2.a.3.- ¿Es útil la realización de una prueba terapéutica con salbutamol inhalado de forma sistemática en la BA?

El ensayo terapéutico con salbutamol inhalado es una opción alternativa en BA de intensidad moderada-grave (especialmente en los mayores de 6 meses y/o con historia personal/familiar de atopia). En cualquier caso, si se decide realizar un ensayo terapéutico, éste debería ser suspendido si tras su aplicación no se objetiva mejoría clínica.	III y IV	D
--	----------	---

T.2.b.1.- ¿Es eficaz la adrenalina nebulizada en el tratamiento de la BA?

- No se recomienda el uso rutinario de adrenalina nebulizada en el tratamiento de la BA, por tener una relación beneficio-riesgo parcialmente desfavorable.	I y II-1	A
---	----------	---

	NE	GR
- Por su perfil terapéutico y de seguridad sería el broncodilatador preferido en urgencias y en pacientes hospitalizados.	IV	D

T.2.b.2.- ¿Es eficaz la adrenalina subcutánea en el tratamiento de la BA?

La adrenalina subcutánea no es eficaz en la BA.	II-1	B
---	------	---

T.2.b.3.- ¿Es útil la realización de una prueba terapéutica con adrenalina nebulizada de forma sistemática en la BA?

El ensayo terapéutico con adrenalina nebulizada es una opción alternativa en BA de intensidad moderada-grave (especialmente en los menores de 6 meses) y en pacientes hospitalizados o atendidos en urgencias o en centros de salud, si hay posibilidad de observación. En cualquier caso, si se decide realizar un ensayo terapéutico, éste debería ser suspendido si tras su aplicación no se objetiva mejoría clínica.	II-1, III y IV	B
---	----------------	---

T.2.b.4.- ¿Es más eficaz la adrenalina que el salbutamol?

La adrenalina constituye el agente broncodilatador de primera elección en el tratamiento de la BA por su relación entre riesgos, beneficios y costes.	II-1	B
---	------	---

T.2.c.1.- ¿Es eficaz el bromuro de ipratropio nebulizado en el tratamiento de la BA?

El bromuro de ipratropio no es eficaz en la BA.	II-1	B
---	------	---

Corticoides

T.3.1.- ¿Son eficaces los corticoides inhalados en el tratamiento de la BA?

Los corticoides inhalados no son útiles en el tratamiento de la BA por tener una relación beneficio-riesgo desfavorable.	I	A
--	---	---

T.3.2.- ¿Son eficaces los corticoides sistémicos en el tratamiento de la BA?

Los corticoides sistémicos no parecen útiles en el tratamiento de la BA, aunque presentan equilibrio entre riesgos (potenciales, aunque poco constatados por el escaso tiempo de aplicación) y beneficios (diferencias significativas en niños atendidos en urgencias con corticoides orales durante 3-5 días, principalmente), por lo que no podría considerarse inadecuado su uso restringido.	II-1	B
--	------	---

Ribavirina

T.4.1.- ¿Es eficaz la ribavirina nebulizada en el tratamiento sistemático de la BA por VRS?

No se debe considerar su uso sistemático, dado el predominio de los riesgos (problemas de administración, efectos secundarios y teratogenicidad) sobre los beneficios (cierta mejoría en algunas variables, no consistente entre los estudios y marginal en la mayoría de los casos), sin perder en cuenta los costes económicos de su administración.	I y II1	A
--	---------	---

T.4.2.- ¿Es más útil la ribavirina en algún grupo de pacientes? (relación riesgo-beneficio)

El efecto de la ribavirina tiene un escaso impacto clínico; no obstante, podría considerarse su uso restringido en pacientes con infecciones respiratorias por VRS graves de alto riesgo.	IV	D
---	----	---

Antibióticos

T.5.1.- ¿Son eficaces los antibióticos en el tratamiento de la BA?

Los antibióticos no son eficaces en la BA y su uso se considera inapropiado, por el claro predominio de riesgos (favoreciendo la exposición innecesaria y sus consecuencias sobre resistencias bacterianas, efectos adversos y costes) sobre beneficios (posibilidad de tratar pacientes con infección bacteriana, pero son infrecuentes y no graves en su mayoría).	II-1	B
--	------	---

NE	GR
----	----

Suero salino hipertónico

T.6.1.- ¿Es eficaz el suero salino hipertónico nebulizado en el tratamiento de la BA?

El suero salino hipertónico es eficaz y útil en el manejo de la BA del niño hospitalizado, por tener una relación favorable entre riesgos (no constatados), beneficios (en días de hospitalización, mejoría clínica en los 3 primeros días y potencial disminución de la hospitalización) y costes (prácticamente nulo, salvo la adquisición del nebulizador). Se plantea la duda de que la pauta utilizada (2 a 4 ml con dosis repetidas cada 8hs -o más frecuentemente- y durante 5 días) sea factible en el medio ambulatorio (urgencias o domicilio).	I	A
---	---	---

T.6.2.- ¿Debe usarse asociado a broncodilatadores?

De momento los estudios publicados abogan por el uso simultáneo de las nebulizaciones de suero salino hipertónico con broncodilatadores (beta-2-adrenérgicos o adrenalina), si bien no hay datos que sugieran sinergia; caben dos consideraciones simultáneas: la aplicación actual de suero salino hipertónico con broncodilatadores tendría el teórico beneficio de evitar el potencial broncoespasmo de una solución hipertónica en el árbol bronquial; si se considera la utilización de broncodilatadores en el manejo de la BA, considerar vehiculizarlos mejor con salino hipertónico que con salino fisiológico.	IV	D
--	----	---

Inmunoglobulinas

T.7.1.- ¿Es eficaz la inmunoglobulina IV en el tratamiento de la BA?

La inmunoglobulina intravenosa no es eficaz en el tratamiento de la BA, presentando un balance desfavorable entre riesgos (potenciales), beneficios (no constatados) y costes (elevados).	I	A
---	---	---

T.7.2.- ¿Es eficaz la inmunoglobulina aerosolizada en el tratamiento?

La inmunoglobulina aerosolizada no es eficaz en el tratamiento de la BA.	II-1	B
--	------	---

Medidas del fracaso respiratorio

T.8.1.- ¿Debe hacerse alguna recomendación específica sobre el tipo de soporte respiratorio en la BA?

- El soporte respiratorio de la BA no requiere recomendaciones específicas respecto a otras entidades con dificultad respiratoria, salvo quizás el predominio en esta entidad del fracaso respiratorio hipercápnico y la utilidad de la ventilación no invasiva.	III y IV	D
- En la CPAP el balance entre riesgos (método de ventilación no invasiva, sin efectos adversos constatados) y beneficios (mejoría clínica y gasométrica a corto plazo, pero sin correlato con otras medidas de impacto clínico, como ingreso) puede ser favorable en las BA que presentan dificultad respiratoria moderada-grave o apnea recurrente, especialmente por la posibilidad de evitar intubación y ventilación mecánica de estos pacientes.	II-2 y III	B

T.8.2.- ¿Existen criterios clínicos que delimiten los pacientes que requieren un aumento del soporte respiratorio (CPAP, ventilación con presión positiva intermitente, ventilación de alta frecuencia y oxigenación con membrana extracorpórea)?

- En la BA son aplicables los criterios habituales de manejo de pacientes con dificultad respiratoria y las distintas modalidades de ventilación mecánica.	III y IV	D
- Se ha propuesto la ventilación no invasiva (CPAP o BiPAP) como una alternativa o paso intermedio, antes de la ventilación invasiva, de forma particular en aquellos pacientes con crisis de apnea frecuentes.	II-2 y III	B

NE	GR
----	----

T.8.3.- ¿Es eficaz el heliox en el tratamiento de la BA?

Se debe considerar el uso selectivo del heliox en BA moderada-grave utilizado con mascarilla con reservorio y de forma continua con un concentración 70/30; en los casos de BA grave y/o refractarios al tratamiento con heliox a través de mascarilla con reservorio se recomienda utilizar el heliox combinado con CPAP.	II-1 y III	B
--	------------	---

T.8.4.- ¿Es eficaz el surfactante en el tratamiento de la BA?

Se puede considerar el uso selectivo del surfactante en los casos de BA grave que precisen ventilación mecánica, dada la favorable relación entre beneficios (menor días de ingreso en cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica) y riesgos (nulo). Aunque no hay estudios de costes al respecto, es preciso tener en cuenta que las preparaciones de surfactante son caras.	II-1	B
--	------	---

T.8.5.- ¿Son eficaces las metilxantinas en el tratamiento de la BA?

- No se recomienda el uso general de las metilxantinas en el tratamiento de la BA.	IV	D
- Se podrían considerar como de uso alternativo en la BA con apnea en neonatos y/o en lactantes con antecedentes de prematuridad.	III	C

T.8.6.- ¿Es eficaz el óxido nítrico en el tratamiento de la BA?

El óxido nítrico no es eficaz en el tratamiento de la BA.	IV	D
---	----	---

Fisioterapia

T.9.1.- ¿Es eficaz la fisioterapia en el tratamiento de la BA

No se recomienda el uso de fisioterapia respiratoria en el tratamiento de la BA.	II-1	B
--	------	---

Otras intervenciones

T.10.1.- ¿Es eficaz la DNAsa recombinante humana nebulizada en el tratamiento de la BA?

La DNAsa recombinante humana nebulizada no es eficaz en el tratamiento de la BA.	I	A
--	---	---

T.10.2.- ¿Es eficaz el interferón IM en el tratamiento de la BA?

El interferón IM no es eficaz en el tratamiento de la BA	II-1	B
--	------	---

T.10.3.- ¿Es eficaz la furosemida nebulizada en el tratamiento de la BA?

La furosemida nebulizada no es eficaz en el tratamiento de la BA	II-1	B
--	------	---

Prevención de la bronquiolitis aguda

Corticoides

PV.1.1.- ¿Son eficaces los corticoides inhalados en la prevención de las sibilancias postbronquiolitis?. ¿Existe algún criterio clínico que permita predecir la eficacia de los corticoides inhalados?

Los corticoides inhalados no son útiles para prevenir las sibilancias postbronquiolitis. No se recomienda su uso tras un primer episodio de BA, aunque existen dudas sobre su utilidad en los pacientes que presentan BA y posteriormente sibilantes recurrentes.	I	A
---	---	---

PV.1.2.- ¿Son eficaces los corticoides orales en la prevención de las sibilancias postbronquiolitis?

Los corticoides orales no son eficaces para prevenir las sibilancias postbronquiolitis.	II-1	B
---	------	---

NE	GR
-----------	-----------

PV.1.3.- ¿Es útil la realización de una prueba terapéutica con corticoides inhalados en los pacientes con BA con sibilancias mantenidas?

Se aconseja limitar el uso de corticoides inhalados en los pacientes con BA. No se recomienda el ensayo terapéutico con corticoides inhalados en pacientes con síntomas persistentes (15-30 días).	II-1	B
--	------	---

Inhibidores de leucotrienos

PV.2.1.- ¿Es eficaz el montelukast en la prevención de las sibilancias recurrentes postbronquiolitis?. ¿Existe algún criterio clínico que permita predecir la eficacia de montelukast?

Montelukast no se considera útil en la prevención de sibilancias tras un primer episodio de BA por la ausencia de eficacia y los costes asociados. No es posible definir una pauta que sea más eficaz o segura, ni criterios clínicos que permitan predecir la respuesta.	II-1	B
---	------	---

PV.2.3.- ¿Es útil la realización de una prueba terapéutica con montelukast en los pacientes con sibilancias mantenidas?

No se recomienda el ensayo terapéutico con montelukast en pacientes con síntomas persistentes (15-30 días).	II-1	B
---	------	---

Inmunoglobulinas

PV.3.1.- ¿Es eficaz y útil la IgIV-VRS como tratamiento preventivo para disminuir la frecuencia y gravedad de la BA por VRS en población de riesgo?

La IgIV-VRS no se considera útil como tratamiento preventivo de la BA, dado que el balance entre beneficios (disminución hospitalización) y riesgos (acceso IV, sobrecarga de volumen, crisis de cianosis en cardiopatas, etc) es desfavorable, máxime por su no disponibilidad en nuestro medio y la existencia de la alternativa de los anticuerpos monoclonales (palivizumab).	II-1	B
---	------	---

Palivizumab

PV.4.1.- ¿Es eficaz el palivizumab como tratamiento preventivo para disminuir la frecuencia y gravedad de la BA por VRS en población de riesgo?

Palivizumab es eficaz como tratamiento preventivo del ingreso por BA por VRS en población de riesgo. Los beneficios de palivizumab (reducción de ingresos) parecen merecer la pena frente a los perjuicios (no diferencias significativas en los efectos adversos), pero no sabemos si frente a los costes (no se aborda en los ECA).	I/II-1	A/B
---	--------	-----

PV.4.2.- ¿Es efectivo (en estudios observacionales) el palivizumab como tratamiento preventivo para disminuir la frecuencia y gravedad

La efectividad de palivizumab en estudios observacionales parece similar a la eficacia observada en los ensayos clínicos originales, considerando que si es efectivo respecto a la hospitalización (aunque con una gran heterogeneidad entre países), pero no respecto a la frecuencia y gravedad (ingresos en UCI, necesidad de VM y mortalidad) de la BA.	II2/III	B/C
---	---------	-----

NE	GR
----	----

Evaluación económica de la bronquiolitis aguda

C.1.- ¿En qué grupo de niños prematuros, por edad gestacional, patología asociada y edad postconcepcional, podemos considerar coste-efectiva la inmunoprofilaxis con palivizumab en nuestro medio?

<p>Sólo aceptando la asunción de que palivizumab reduce la mortalidad y el riesgo de asma, este tratamiento resultaría coste-efectivo en los grupos de mayor riesgo. No se ha alcanzado un consenso sobre los grupos de riesgo en los que palivizumab podría ser coste-efectivo. Las opciones propuestas varían desde la más restrictiva, limitada a prematuros de 23-32 SG con EPC, o sin EPC con múltiples factores de riesgo o con EPC grave, a la más amplia (vinculada a la aceptación de todas las asunciones) que contemplaría prematuros ≤ 32 SG (con ≤ 6 meses de edad) o ≤ 28 SG (con ≤ 12 meses de edad) o con EPC activa (con ≤ 2 años de edad) y prematuros de 32-35 SG (con ≤ 6 meses de edad) con dos factores de riesgo: edad < a 3 meses en la estación y hermanos y/o guardería. No existe consenso sobre el nivel de evidencia que apoya estas recomendaciones, habiéndose propuesto niveles I y II.</p>	<p>No se establece nivel de evidencia</p>	
--	---	--

C.2.- ¿En qué grupo de niños con cardiopatías congénitas, por tipo de cardiopatía y edad postconcepcional, podemos considerar coste-efectiva la inmunoprofilaxis con palivizumab en nuestro medio?

<p>No se ha alcanzado un consenso sobre el grupo de niños con cardiopatía congénita en los que la inmunoprofilaxis con palivizumab podría ser coste-efectiva. No obstante se ha considerado que su uso podría ser eficiente en < 2 años con cardiopatía congénita (no corregida o con intervención paliativa) con alteración hemodinámica significativa, en tratamiento con insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar moderada o cardiopatías cianógenas.</p>	<p>No se establece nivel de evidencia</p>	
--	---	--

C.3.- ¿Son aceptables las asunciones que se han empleado en los modelos económicos de coste efectividad de palivizumab?

<p>Existen dudas sobre la validez de las asunciones de que la inmunoprofilaxis con palivizumab reduce la mortalidad o el riesgo de asma, ya que no se sustentan en los resultados de ensayos clínicos, sino que son extrapolaciones a partir de estudios observacionales sobre riesgos asociados a ingreso por infección por VRS.</p>	<p>No se establece nivel de evidencia</p>	
---	---	--

MÉTODOS DE LA CONFERENCIA DE CONSENSO

Esta Conferencia de Consenso (CC) forma parte del proyecto de investigación titulado “Variabilidad e idoneidad del manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis aguda”, financiado con una beca de la Fundación-Hospital Torrevieja (código de protocolo: BECA0001; versión del protocolo nº de fecha 12 de Abril de 2007 con informe del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante de fecha 26 de Julio de 2007). El estudio adquiere el acrónimo “aBREVIADo”: BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación

El proyecto tiene dos objetivos:

1. Describir la variabilidad en el manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis aguda, en cuanto: criterios diagnósticos, exploraciones complementarias indicadas en fase aguda y diferidas, elección de tratamientos (en fase aguda, de rescate y mantenimiento), elección de modalidades de tratamiento preventivo y criterios de derivación e ingreso hospitalario
2. Evaluar la idoneidad en el manejo diagnóstico-terapéutico de dichos pacientes con bronquiolitis, tras elaborar específicamente unos patrones de referencia de uso apropiado de los mismos.

Para el primer objetivo se han recogido una muestra de casos pediátricos menores de 2 años diagnosticados de bronquiolitis, atendidos en las consultas, servicios de urgencias y hospitalización de una muestra de centros de salud y hospitales españoles durante el periodo epidémico octubre de 2007-marzo de 2008 y con representatividad de 90 centros sanitarios de 25 provincias de España distribuidas en 12 Comunidades Autónomas.

Para el segundo objetivo debemos definir el “patrón oro” de manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis, y establecer tres categorías de recomendaciones: primera elección, uso alternativo y uso inapropiado (o no recomendado). Para establecer este “patrón oro” que permita adecuar la práctica clínica a la evidencia científica se han llevado a cabo dos pasos intermedios y consecutivos:

1. Creación de un grupo de trabajo para la realización de una revisión profunda, sistemática y crítica de las pruebas científicas existentes, procedentes de fuentes bibliográficas primarias, secundarias y terciarias. Producto de ello son varios documentos que recopilan y resumen las bases para la toma de decisiones de los siguientes aspectos de la bronquiolitis aguda:
 - Epidemiología
 - Perfil etiológico
 - Factores pronósticos
 - Diagnóstico
 - Tratamiento
 - Prevención primaria y secundaria
 - Evaluación de costes
2. Realización de una Conferencia de Consenso, siguiendo las directrices los National Institutes of Health americanos¹: revisión en profundidad de la literatura con metodología explícita por un grupo de trabajo, formación de un panel de expertos no gubernamental, planteamiento al panel de una serie de preguntas clínicas y elaboración de un documento de consenso con recomendaciones para la buena práctica clínica y jerarquización del grado de evidencia que sustenta cada recomendación.

La constitución del panel de expertos ha seguido los siguientes criterios:

- Ser profesionales con amplia experiencia en clínica e investigación sobre bronquiolitis y prestigio en el ámbito de su especialidad.
- Proporcionar un carácter multidisciplinar al panel.
- Procurar una representación regional equilibrada.

Se ha incorporado al panel a al menos un experto de cada una de las siguientes áreas:

- Atención Primaria
- Urgencias Pediátricas
- Infectología Pediátrica
- Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica
- Neumología Pediátrica

- Neonatología
- Cardiología Pediátrica
- Cuidados Intensivos Pediátricos

M.1.- Búsqueda bibliográfica

El grupo investigador realizó una búsqueda bibliográfica de la evidencia existente sobre bronquiolitis aguda en fuentes de información primarias, secundarias y terciarias, de carácter internacional (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library) y nacional (Índice Médico Español). En la tabla 1 se detallan las estrategias de búsqueda empleadas. No se emplearon restricciones de idioma. No se realizaron restricciones de tiempo para los ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica. La búsqueda primaria de estudios observacionales se limitó a la última década en las bases de datos de Medline y EMBASE, pero no en Cochrane Library ni Índice Médico Español.

Las búsquedas bibliográfica iniciales se realizaron entre marzo de 2008 y junio de 2008. Posteriormente se mantuvo una alerta bibliográfica con incorporación de citas de interés hasta mayo de 2009.

Las búsquedas previas se completaron con las citas de las principales guías de práctica clínica existentes (guías de la Academia Americana de Pediatría y de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network, publicadas en el año 2006). Se llevó a cabo una revisión manual de resúmenes por parte de dos miembros del grupo revisor, para la selección de trabajos relevantes, que debían ser recuperados e incorporados a tablas de evidencia. Las discordancias de criterio se resolvieron por consenso. Finalmente, se revisaron las referencias bibliográficas de todos los artículos seleccionados para recuperar otros trabajos previamente no identificados. El total de citas bibliográficas identificadas fue de 2.794, de las que 953 se recuperaron y revisaron para el análisis de la evidencia.

M.2.- Síntesis de la evidencia:

M.2.a.- *Tablas de evidencia:*

Todos los trabajos revisados se valoraron críticamente y se resumieron en tablas de evidencia, siguiendo una metodología explícita. Se elaboraron las siguientes tablas de evidencia:

Etiología y Riesgos:

- Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo.
- Perfil etiológico y patrones clínicos asociados.

Diagnóstico:

- Validez de las pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS.
- Validez/utilidad de la radiografía de tórax.
- Validez/utilidad de la pulsioximetría.
- Validez/utilidad hemograma, gasometría, reactantes de fase aguda y otras pruebas para descartar sepsis o infección bacteriana.

Pronóstico:

- Factores predictivos clínicos de gravedad o aparición de complicaciones.
- Escalas de clasificación de gravedad.
- Riesgo de asma. Factores predictivos.

Tratamiento:

- Eficacia de la adrenalina (nebulizada, subcutánea).
- Eficacia de los broncodilatadores (+/- bromuro de ipratropio).
- Eficacia de los corticoides (orales, parenterales, nebulizados).
- Eficacia de la ribavirina.
- Eficacia de los antibióticos.
- Eficacia de suero salino hipertónico.

- Eficacia de las inmunoglobulinas.
- Eficacia de las medidas de soporte respiratorio: oxigenoterapia, ventilación mecánica-CPAP, heliox, surfactante, metilxantina, humedad ambiental, óxido nítrico
- Eficacia de fisioterapia
- Eficacia otras intervenciones: hidratación, interferón, furosemida aerosolizada, DNasa recombinante humana, montelukast, etc

Prevención:

- Eficacia de corticoides
- Eficacia de montelukast
- Eficacia de las inmunoglobulinas y anticuerpos monoclonales (palivizumab)
- Eficacia de otros procedimientos de prevención primaria o secundaria de bronquiolitis

Costes:

- Estudios de costes de bronquiolitis
- Estudios de evaluación económica de medidas preventivas

En cada tabla de evidencia se han detallado los siguientes apartados:

1. **Cabecera de la tabla (Objeto de estudio):** Intervención evaluada e intervención/es control, pruebas diagnósticas evaluadas, factores etiológicos o pronósticos evaluados.
2. **Autor. Año de publicación. País de estudio.**
3. **Diseño y Calidad del estudio**
 - Diseño epidemiológico: ensayos clínicos, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, estudios de casos y controles, estudios transversales, estudios ecológicos o series de casos.
 - Revisiones sistemáticas con/sin meta-análisis.
 - Estudios de costes (coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o minimización de costes)
 - Criterios de calidad. Número de criterios que se cumplen y listado de criterios cumplidos.
4. **Muestra de estudio e Intervención.**
 - Tamaño muestral por grupos (en revisiones sistemáticas número de estudios y número de pacientes)
 - Criterios de inclusión (**CI**) y exclusión (**CE**). Criterios empleados para diagnosticar las bronquiolitis y si se incluyen otras infecciones respiratorias de vías bajas o altas con o sin infección por virus respiratorio sincitial.
 - Grado de descripción de la muestra
 - Emplazamiento: lugar de estudio, ámbito asistencial (urgencias, hospitalización, cuidados intensivos, atención primaria) y temporal.
 - Para los trabajos sobre intervenciones descripción de las mismas y de las muestras de pacientes asignadas a la intervención en estudio (Grupo de Intervención - **GI** -) y control (Grupo Control - **GC** -). Si se comparan intervenciones sin existir un grupo control de referencia se describirá cada muestra correlativamente (Grupos de Intervención 1, 2, 3, etc.).
 - En otros estudios analíticos (estudios de cohortes o casos y controles) descripción de los criterios que caracterizan las cohortes comparadas o los grupos de casos y controles y los tamaños muestrales correspondientes
5. **Medidas de efecto. Patrón de referencia. Variables evaluadas.**
 - Estudios de intervención: medidas de efecto principal y secundarias. Riesgo en el grupo control para cada medida de efecto (variable de medida de efecto en el grupo control: proporción, tasa, medida de tendencia o dispersión; ej: porcentaje de curación en el grupo control); si no se dispone del riesgo en el grupo control, riesgo global. Especificación de posibles análisis de subgrupos.
 - Estudios de pruebas diagnósticas: prueba evaluada, patrón de referencia, probabilidad preprueba (prevalencia de la enfermedad diagnosticada con el patrón de referencia).

- Otros estudios: variables evaluadas (o factores de riesgo) y criterios de evaluación (o medidas de efecto).

6. Resultados:

- Resultados referidos a las medidas de efecto principal y secundarias con interés clínico, al margen de que sean o no significativas.
- Medidas de frecuencia (incidencia, prevalencia).
- Medidas de efecto relativas y absolutas (riesgos absolutos, riesgos relativos, odds ratios, diferencias de medias, reducción de riesgos absolutos y relativos, etc.).
- Medidas de validez en estudios de pruebas diagnósticas (incluidos sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidades).
- Medidas de impacto (número necesario a tratar, fracción atribuible, probabilidades postprueba, etc.). Cálculos ajustados cuando sea aplicable.
- Intervalos de confianza y/o, en su defecto, significación estadística.

7. Comentarios. Limitaciones. Importancia clínica.

- Limitaciones importantes del estudio.
- En estudios de intervención: Efectos adversos no considerados como medidas de resultado
- En revisiones sistemáticas: Coherencia entre estudios.
- Importancia clínica:
 - Grado de relación del estudio con la pregunta clínica (evidencia directa o indirecta según criterios de la propuesta GRADE). Para estudios de intervención: representatividad de la muestra, adecuación de las intervenciones en estudio y control, importancia clínica de las medidas de resultado, impacto clínico del tamaño del efecto. Para estudios de pruebas diagnósticas: información sobre beneficios y riesgos de los verdaderos y falsos positivos y negativos, así como de la utilidad de la prueba diagnóstica para el paciente.
 - Reflexión general sobre lo que aporta el estudio
- Conflictos de intereses: mención expresa de si consta una declaración de conflictos de intereses, y si son presumibles, por las características de los autores o del estudio.

En el supuesto específico de las tablas de evidencia sobre costes, los epígrafes de las tablas de evidencia son algo diferentes: autor, año, país, diseño, calidad, pacientes diana, perspectiva, horizonte temporal, tasa de descuento, año de referencia, datos de efectividad, análisis de sensibilidad, resultados, limitaciones, origen de los datos, importancia clínica y conflictos de intereses.

M.2.b.- **Sumarios de las tablas de evidencia:**

A partir de la información contenida en cada tabla de evidencia se elaboraron **tablas simplificadas** con una presentación agrupada y comparativa de los principales resultados de todos los estudios relacionados.

Asimismo se realizó un resumen textual de la evidencia disponible, considerando los aspectos a valorar en la jerarquización de los niveles de evidencia y los grados de recomendación (**tablas resumen**):

- Volumen de la evidencia (número de estudios, calidad de los estudios, tamaños muestrales, sesgos de publicación) .
- Análisis PECOT: Pacientes, Exposición, Comparación, *Outcome* o medidas principales y Tiempo.
- Intensidad del efecto o fuerza de la asociación. Interés o importancia clínica.
- Consistencia entre estudios.
- Precisión de las estimaciones
- Estimación de sesgos, factores de confusión o modificadores de efecto
- Grado de relación con la pregunta clínica: relación directa o indirecta.
- Validez externa y aplicabilidad de la evidencia.
- Balance riesgo-beneficio-coste.

- Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes.
- Estimación del impacto de futuros nuevos estudios sobre la evidencia actual.

M.2.c.- Documentos de revisión y bases para la toma de decisiones.

Las tablas de evidencia, tablas simplificadas y tablas resumen se agruparon por áreas de interés. Para cada área se elaboró un documento de revisión, con una breve introducción y justificación, un apartado con las “Bases para la toma de decisiones” y un conjunto de preguntas clínicas relacionadas que deben contestarse en la Conferencia de Consenso.

Se han elaborado los siguientes documentos:

- Epidemiología de la bronquiolitis aguda. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo.
- Perfil etiológico y patrones clínicos asociados en la bronquiolitis aguda.
- Validez de las pruebas de diagnóstico rápido de infección por el virus respiratorio sincitial.
- Pruebas diagnósticas en la bronquiolitis aguda: radiografía de tórax, pulsioximetría y pruebas de cribado de infección bacteriana.
- Factores pronósticos de gravedad en la bronquiolitis aguda.
- Escalas de valoración de síntomas o gravedad en la bronquiolitis aguda.
- Riesgo de asma postbronquiolitis.
- Tratamiento de la bronquiolitis aguda.
- Prevención primaria y secundaria en la bronquiolitis aguda.
- Evaluación de costes en la bronquiolitis aguda.

M.3.- Criterios de calidad valorados en cada tipo de estudio:

Se ha usado un sistema descriptivo de clasificación de la calidad. Para cada tipo de estudio se han establecido cinco criterios, confeccionados *ad-hoc* para esta Conferencia de Consenso. En función del cumplimiento de dichos criterios se ha asignado a cada trabajo una puntuación relativa, indicando junto a la puntuación las claves de los criterios que cumple. Ejemplo: puntuación 3/5 (a, b, d): cumple tres de los cinco criterios, en concreto los criterios a, b y d.

Ensayos clínicos:

- a) Definición clara de la población de estudio, intervención y resultado de interés.
- b) Aleatorización adecuada.
- c) Control de sesgos (enmascaramiento).
- d) Seguimiento completo (menos del 20% de pérdidas)
- e) Análisis correcto (análisis por intención de tratar y control de covariables no equilibradas con la aleatorización).

Estudios de valoración de pruebas diagnósticas:

- a) Comparación con un patrón de referencia válido.
- b) Muestra representativa.
- c) Descripción completa de los métodos de realización de la prueba diagnóstica
- d) Control de sesgos (comparación ciega e independiente; control de sesgos de incorporación, verificación diagnóstica y revisión).
- e) Análisis correcto (datos que permitan calcular indicadores de validez).

Estudios de cohortes:

- a) Cohortes representativas de la población con y sin exposición, libres del efecto o enfermedad de interés.
- b) Medición independiente, ciega y válida de exposición y efecto.
- c) Seguimiento suficiente (igual o superior al 80%), completo y no diferencial.
- d) Control de la relación temporal de los acontecimientos (exposición-efecto) y de la relación entre nivel de exposición y grado de efecto (dosis-respuesta).

- e) Análisis correcto (control de factores de confusión y modificadores de efecto).

Estudios de casos y controles:

- a) Grupo de casos representativo de la población de casos (criterios de inclusión).
- b) Grupo control representativo del nivel de exposición en la población de la que proceden los casos, sin la enfermedad/efecto de interés, pero en riesgo de tenerlo.
- c) Medición independiente y ciega de la exposición (enmascarada u objetiva).
- d) Control de la relación temporal de los acontecimientos (exposición-efecto) y de la relación entre nivel de exposición y grado de efecto (dosis-respuesta).
- e) Análisis correcto (control de factores de confusión y modificadores de efecto).

Estudios de costes:

- a) Pregunta bien definida: intervenciones o programas evaluados (uno o varios), medidas de resultados consideradas en términos de costes y efectos (coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o minimización de costes) y perspectiva (paciente, hospital, proveedor sanitario o sociedad).
- b) Análisis basado en estimaciones de efectividad válidas.
- c) Análisis basado en estimaciones de costes válidas.
- d) Consideración de todas las alternativas, resultados y costes importantes
- e) Análisis correcto: ajustes temporales de los costes (tasa de descuento), análisis incremental y de sensibilidad (asunciones del modelo).

Revisiones sistemáticas:

- a) Objetivos de la revisión bien definidos (población, intervención o factor de estudio, factor de comparación, medida de resultado).
- b) Búsqueda bibliográfica exhaustiva (estrategias y fuentes de datos).
- c) Adecuados criterios de inclusión y exclusión de estudios.
- d) Correcta evaluación de la validez de los estudios incluidos.
- e) Análisis correcto de los resultados (evaluación de la heterogeneidad, correcta combinación de resultados).

Estudios transversales y series de casos (sin valoración de pruebas diagnósticas):

- a) Población de estudio (población diana, población de estudio) y factor de exposición o efecto (enfermedad) objeto de estudio bien definidos.
- b) Muestra de estudio representativa de la población de estudio (procedimientos de selección, criterios de inclusión y exclusión, tamaño muestral). Validez externa.
- c) Medición independiente y ciega del factor de exposición o efecto en estudio (instrumentos válidos, homogéneos y objetivos). Validez interna.
- d) Presentación completa de los resultados (control de valores perdidos o fuera de rango).
- e) Análisis correcto de los resultados (estimaciones adaptadas al tipo de muestreo; control de sesgos).

M.4.- Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Consideramos que nuestras recomendaciones deben basarse en una evaluación rigurosa de los resultados y por ello ser explícitas acerca de cada argumentación que conduzcan a una determinada recomendación. Para ponderar la relevancia y aplicabilidad se considerarán medidas de efecto, impacto y validez con traducción clínica.

Se propone un sistema de jerarquización de la evidencia basado en cuatro niveles con criterios relacionados con el volumen, tipo de diseño y calidad de los estudios disponibles. Estos criterios se han adaptado de otros sistemas de jerarquización propuestos²⁻⁶. Se ha elaborado una clasificación para cada objeto de estudio:

Eficacia de una intervención:

- Nivel I: Basada en al menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado, con diseño correcto, en la población objeto de la recomendación (incluye revisiones sistemáticas de estos ensayos clínicos).
- Nivel II: Sugerida por ensayos clínicos no aleatorizados o con otras limitaciones metodológicas (II-1), ensayos clínicos aleatorizados, realizados en población diferente, estudios de cohortes, estudios de casos y controles (II-2), y otros estudios no controlados con resultados espectaculares (II-3).
- Nivel III: Basada en estudios descriptivos.
- Nivel IV: Basada en opinión de expertos.

Validez de una prueba diagnóstica:

- Nivel I: Basada en al menos un estudio que realiza una comparación ciega de la prueba con un patrón de referencia válido, en una muestra de pacientes representativa de la que será objeto de aplicación (incluye revisiones sistemáticas de estos estudios).
- Nivel II: Basada en estudios que presentan sólo una de las siguientes limitaciones:
 - Comparación no ciega
 - Patrón de referencia imperfecto
 - Muestra de pacientes que no representa la que será objeto de aplicación
- Nivel III: Basada en estudios que presentan 2 o 3 de las limitaciones previas.
- Nivel IV: Basada en opinión de expertos.

Validez de un factor pronóstico o de riesgo:

- Nivel I: Basada en estudios de cohortes de buena calidad:
 - Diseño prospectivo
 - Pacientes en un estado evolutivo de la enfermedad similar
 - Pérdidas de menos del 15%
 - Seguimiento suficientemente prolongado para la aparición de eventos
 - Control de factores de confusión
- Nivel II: Basada en estudios de cohortes de calidad media:
 - Estudios con diseño prospectivo que incumplen uno de los otros criterios del nivel I
 - Estudios con diseño retrospectivo que cumplen el resto de criterios del nivel I
- Nivel III: Basada en:
 - Estudios de cohortes que incumplen más criterios de calidad que los especificados en el nivel I (prospectivos que incumplen dos o más o retrospectivos que incumplen uno o más) o
 - Estudios de casos y controles.
- Nivel IV: Basada en series de casos o la opinión de expertos.

Validez de estimaciones de costes:

- Nivel I: Basada en al menos un estudio de costes de buena calidad:
 - Análisis basado en alternativas o costes con repercusión clínica
 - Estimaciones de costes y efectos basados en revisiones sistemáticas de la evidencia
 - Que incluyen análisis de sensibilidad multifactoriales
- Nivel II: Basada en al menos un estudio de costes de calidad media:
 - Análisis basado en alternativas o costes con repercusión clínica
 - Estimaciones de costes y efectos basados en revisiones limitadas de la evidencia o en estudios únicos
 - Que incluyen análisis de sensibilidad multifactoriales
- Nivel III: Basada en al menos un estudio de costes de calidad baja:

- Análisis basado en alternativas o costes sin una clara repercusión clínica
 - Estimaciones de costes y efectos de baja calidad
 - Que incluyen análisis de sensibilidad multifactoriales
- Nivel IV: Basada en estudios de costes sin análisis de sensibilidad o en la opinión de expertos.

Partiendo del nivel asignado en el sistema de clasificación previo se propone un ajuste del nivel inicial siguiendo las recomendaciones de la propuesta "GRADE"⁷⁻¹⁰:

Disminuir el nivel de evidencia si:

- Existen limitaciones importantes en la calidad de los estudios
- Existen inconsistencias importantes entre estudios
- Existen dudas sobre si la evidencia es directa o indirecta
- La información disponible es imprecisa o escasa
- Es muy probable que los resultados tengan sesgos importantes

Aumentar el nivel de evidencia si:

- Existen pruebas de una asociación muy fuerte (riesgo relativo > 5 o < 0,2) basadas en evidencia directa, sin amenazas importantes para la validez
- Existen pruebas válidas de un gradiente dosis-respuesta
- Se ha realizado un ajuste correcto de todos los factores de confusión posibles

M.5.- Graduación de las recomendaciones:

Se propone un sistema simplificado de graduación de las recomendaciones, adaptado de propuestas previas²⁻⁶. El grado C podría desglosarse en concordancia con los niveles de evidencia en un cuarto grado de evidencia basado en opinión de expertos (grado D):

1. **Recomendación basada en una evidencia científica bien demostrada** (Nivel de evidencia I; Recomendación grado A).
2. **Recomendación sugerida por una evidencia científica** (Nivel de evidencia II; Recomendación grado B).
3. **Recomendación basada en experiencia clínica y opinión de expertos** (Niveles de evidencia III y IV; Recomendación grado C).

Además del volumen y calidad de la evidencia, a la hora de asignar el grado de recomendación se deben tener en cuenta otros criterios⁷⁻¹⁰:

- La coherencia entre estudios
- La posible influencia de factores de confusión o modificadores de efecto
- La precisión de las estimaciones
- La intensidad del efecto o fuerza de la asociación.
- El grado de relación con la pregunta clínica: relación directa o indirecta.
- La aplicabilidad de la evidencia (efectividad y riesgo basal en la práctica clínica)
- El balance entre beneficios y riesgos o costes
- La utilidad sobre los pacientes y sus preferencias
- El potencial impacto de futuros estudios sobre la evidencia actual

Para aquellas recomendaciones que impliquen más de una opción para el mismo escenario clínico se establecerán las siguientes categorías:

1. opciones de **primera elección**
2. opciones de **uso alternativo**
3. opciones **inapropiadas** o no recomendadas

Tabla M-1.- Estrategia de búsqueda bibliográfica sobre bronquiolitis aguda.

Fuente de información:	Citas	Nuevas
Medline (PubMed). Marzo 2008		
Términos genéricos:		
((("Bronchiolitis, Viral"[Mesh] OR bronchiolitis [tw]) NOT Animal) OR (("Respiratory Tract Infections"[Mesh] AND "Respiratory Syncytial Viruses"[Mesh]) OR (("Pneumovirus Infections"[Mesh] OR "Adenoviridae Infections"[Mesh] OR "Paramyxoviridae"[Mesh] OR "Virus Diseases"[Mesh]) AND (Bronchopneumonia [tw] OR acute bronchitis [tw] OR lower respiratory tract* [tw])))	1762	1762
Limits: All Infant: birth-23 months, All Child: 0-18 years Publication Date from 2000/01/01 to 2008/02/29		
("Respiratory Syncytial Virus Infections/epidemiology"[Mesh] OR "Respiratory Syncytial Virus Infections/prevention and control"[Mesh] OR palivizumab[tw])	676	+359
Limits: Publication Date from 2000/01/01 to 2008/02/29, Humans, All Infant: birth-23 months, All Child: 0-18 years		
Revisión manual de citas recientes no indexadas (bronchiolitis [tw])	35	+35
Filtros de etiología:		
((relative[Title/Abstract] AND risk*[Title/Abstract]) OR (relative risk[Text Word]) OR risks[Text Word] OR cohort studies[MeSH:noexp] OR (cohort[Title/Abstract] AND stud*[Title/Abstract]))	189	
Filtros de diagnóstico:		
(sensitivity and specificity[MeSH] OR diagnosis[MeSH] OR diagnosis[Subheading:noexp] OR "Radiography, Thoracic"[Mesh] OR "Laboratory Techniques and Procedures"[Mesh])	923	
Filtros de tratamiento:		
((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading] OR "Steroids"[Mesh] OR "Bronchodilator Agents"[Mesh] OR "Anti-Infective Agents"[Mesh] OR "Antiviral Agents"[Mesh] OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh])	709	
Filtros de metanálisis:		
(systematic[sb] OR "Meta-Analysis "[Publication Type])	74	
Filtros de guías de práctica clínica:		
("Guideline"[Publication Type])	3	
Filtros de pronóstico:		
(incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR cohort[Title/Abstract] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word])	509	
Filtros de profilaxis:		
("Primary Prevention"[Mesh] OR "Immunoglobulins"[Mesh] OR "Infection Control"[Mesh])	211	
Filtro de costes		
("Costs and Cost Analysis"[Mesh])	42	
Citas de Guías de Práctica Clínica AAP y SIGN		
Revisión manual de citas	197	+124

Fuente de información:	Citas	Nuevas
Índice Médico Español; Fecha 16-3-08		
(Bronquiolitis OR Palivizumab)	244	+49
Cochrane Library plus; Fecha 2-6-08		
(Bronquiolitis OR Palivizumab OR respiratory sincitial virus)	284	+134
Revisiones completas (11 / 39)		
Registro de Ensayos Clínicos Iberoamericanos (1 / 1)		
CENTRAL (256 / 336)		
Health Technology Assessment Database (HTA) (6 / 6)		
NHS EED abstracts (7 / 7)		
NHS EED bibliographic details only (14 / 15)		
Systematic reviews published elsewhere (8 / 8)		
EMBASE; Fecha 10-6-08		
#1 'bronchiolitis'/exp/mj AND [humans]/lim AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2008]/py	526	
#3 'viral bronchiolitis'/exp/mj AND [humans]/lim AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2008]/py	46	
#4 'palivizumab'/exp/mj AND [humans]/lim AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2008]/py	143	
#5 'respiratory syncytial pneumovirus'/exp/mj AND [humans]/lim AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2008]/py	522	
#6 'prevention and control'/exp AND [humans]/lim AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2008]/py	21,019	
#7 #5 AND #6	125	
#8 'respiratory tract infection'/exp/mj AND [humans]/lim AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim) AND [embase]/lim AND [2000-2008]/py	4,128	
#9 #5 AND #8	209	
#10 'bronchiolitis obliterans'/exp	729	
#11 #1 NOT #10	504	
#12 #3 OR #9 OR #11	680	+161
#13 #4 OR #7	214	+35
Trabajos identificados a partir de las Referencias bibliográficas de artículos		
		+135
Totales		
Citas bibliográficas identificadas		2794
Artículos seleccionados y revisados		953

EPIDEMIOLOGÍA DE LA BRONQUIOLITIS AGUDA. FACTORES DE RIESGO.

La bronquiolitis aguda (BA) es la principal causa de ingreso por infección respiratoria aguda (IRA) de vías bajas en el niño menor de 2 años. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el agente causal dominante, aunque otros virus están también implicados. 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.

La BA es una entidad de diagnóstico clínico, que se presenta habitualmente con rinitis, dificultad respiratoria, tos, rechazo de alimentación, irritabilidad y, en lactantes muy pequeños, apneas. Estos hallazgos clínicos, junto con la existencia de sibilantes y/o crepitantes en la auscultación, permiten realizar el diagnóstico. No obstante, existe una importante heterogeneidad entre países a la hora de diagnosticar la BA. Mientras que en Norteamérica se propugna la presencia de sibilantes espiratorios como principal signo guía, en el Reino Unido dicho papel es atribuido a los crepitantes.

Los criterios clásicos más aceptados son los propuestos por McConnochie¹¹, que considera BA “el primer episodio agudo de dificultad respiratoria con sibilancias, precedido por un cuadro catarral de vías altas (rinitis, tos, con/sin fiebre), que afecta a niños menores de 2 años, aunque preferentemente se da en el primer año de vida”.

Un importante número de condiciones puede simular BA. Entre las causas pulmonares destaca el asma, la neumonía, la enfermedad pulmonar crónica, la inhalación de un cuerpo extraño y la fibrosis quística. Otras entidades no pulmonares incluyen la cardiopatía congénita, la sepsis y la acidosis metabólica grave.

Lamentablemente, la información sobre validez y precisión de los distintos signos o síntomas de BA procede exclusivamente de estudios descriptivos y sobre todo de la opinión de expertos¹². Por ello no sorprende que el espectro clínico de los pacientes catalogados como BA en los distintos trabajos pueda ser tan heterogéneo. El principal problema radica en la diferenciación de los pacientes con sibilantes recurrentes, como manifestación de una predisposición atópica en respuesta a desencadenantes infecciosos o ambientales diversos. Tanto la evolución como la respuesta a tratamientos van a ser en estos pacientes diferentes. En este sentido, dos criterios pueden resultar útiles a la hora de restringir los sesgos de selección en los estudios epidemiológicos: limitar los casos a primeros episodios de sibilantes en niños menores de 2 años. Por el contrario, la identificación de VRS en las muestras respiratorias, aunque más frecuente en los casos de BA, no permite diferenciarlos de otros diagnósticos alternativos.

La carga clínica de la BA es importante por su frecuencia y repercusión. No obstante, la mayoría de los casos son autolimitados, persistiendo los síntomas entre tres y siete días, pudiendo ser manejados en su domicilio con medidas sintomáticas. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes requiere ingreso hospitalario, que suele estar motivado por la necesidad de recibir cuidados como la administración de oxígeno suplementario, la aspiración de secreciones o la alimentación enteral o parenteral. Por ello, evaluar la frecuencia y el riesgo de las BA a través del estudio de los casos hospitalizados es una estrategia incompleta y probablemente sesgada, ya que el criterio de ingreso hospitalario presenta una gran variabilidad entre áreas y sistemas sanitarios. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia disponible procede de pacientes hospitalizados.

Los niños de menor edad y los que tienen problemas médicos previos (prematuridad, cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar, etc.) son más susceptibles de tener enfermedad grave y requerir ingreso hospitalario. La identificación de factores de riesgo o marcadores clínicos de gravedad puede resultar útil en la toma de decisiones médicas. En los últimos años, ha surgido un especial interés por identificar factores de riesgo de BA, en relación con la disponibilidad de intervenciones preventivas de alto coste (anticuerpos monoclonales frente al VRS), para las que se propone un uso restringido.

Bases para la toma de decisiones:

La información sobre la frecuencia de la BA debe idealmente proceder de estudios de cohortes en los que se sigan, con procedimientos correctos, recién nacidos con o sin factores de riesgo, para detectar la aparición de BA, diagnosticadas en el medio ambulatorio u hospitalario con criterios clínicos válidos.

Asimismo, interesa identificar factores de riesgo de presentar BA que tengan suficiente capacidad predictiva para ser tenidos en cuenta en la toma de decisiones médicas. Esta información procederá

fundamentalmente de estudios de cohortes y de estudios de casos y controles. En estos trabajos, además de los requisitos previamente expuestos para los estudios de frecuencia, interesa especialmente emplear métodos de ajuste multivariante que permitan diferenciar el efecto independiente atribuible a cada factor de riesgo.

En la tabla E-1 se presenta resumida la evidencia disponible sobre frecuencia y factores de riesgo de BA. En el anexo E-1 se presenta la tabla simplificada de los resultados de estudios sobre frecuencia de BA en población general o de riesgo. En el anexo E-2 se muestra la tabla simplificada con los resultados de los estudios que han evaluado factores de riesgo de BA.

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- La evidencia sobre frecuencia procede de 32 estudios que evalúan el riesgo de BA¹³⁻²⁵, IRA de vías bajas por VRS²⁶⁻²⁸, infección por VRS^{15, 25, 29-43} o enfermedad respiratoria^{30, 43, 44}, en la mayoría de ellos ingresos hospitalarios por dichos procesos. En 20 de esos estudios se ha estimado el riesgo en población de riesgo: prematuros^{14-16, 20, 26, 27, 30-32, 34, 37-41, 44}, cardiopatas^{14, 15, 29, 31, 36}, pacientes con enfermedad pulmonar crónica^{14, 15, 29, 31, 38} o con síndrome de Down^{20, 28}. Los diseños más frecuentes han sido: cohortes retrospectivos^{14-16, 18, 20-23, 28, 31, 32, 34, 35, 38-42} o prospectivos^{17, 26, 27, 29, 30, 33, 36, 37, 44}, estudios ecológicos^{13, 19, 25} y transversales²⁴. La calidad es medio-baja, predominando los trabajos que utilizan los códigos diagnósticos del alta hospitalaria como método de detección de casos; en algunas ocasiones se han empleado registros de pruebas microbiológicas y, sólo excepcionalmente, criterios clínicos propios o de referencia de BA¹¹. Seis trabajos analizan el riesgo de ingreso por BA^{14, 16, 22} o infección por VRS^{30, 35, 43} en España.
- La evidencia sobre factores de riesgo de BA procede de 16 estudios de casos y controles^{17, 18, 21, 45-57}, nueve estudios de cohortes prospectivos^{26-28, 30, 33, 36, 37, 43, 58} y nueve retrospectivos^{15, 23, 31, 34, 38-42}. En estos trabajos se han evaluado distintos factores de riesgo de ingreso (en su mayoría) o consulta^{21, 23, 53} por BA^{15, 17, 21, 23, 45-47, 49, 51, 54, 55}, IRA baja^{37, 50} o infección por VRS^{18, 26-28, 30, 31, 33, 36, 38-43, 48, 49, 52, 53, 56-58}, tanto en población general como en muestras seleccionadas de prematuros^{26, 27, 30, 33, 34, 37, 40, 43, 48, 53, 57, 58}. La calidad de los trabajos es media, con frecuente ajuste multivariante, aunque no siempre correcto.
- El riesgo de ingreso por BA en los dos primeros años de vida varía entre épocas, áreas geográficas y sistemas sanitarios, en un intervalo situado entre 1% y 3,5%¹³⁻²⁵. El riesgo de ingreso por IRA por VRS (en su mayoría IRA de vías bajas) se sitúa en un intervalo inferior (entre 0,8 y 2,5%)^{15, 25-42}. Los estudios que han valorado la tendencia desde 1980 a 1998, han observado que las tasas de ingreso se habían duplicado, tanto de BA¹³ como de infecciones por VRS³¹. Del conjunto de casos diagnosticados de IRA de vías bajas, las BA constituyen un amplio porcentaje con una gran variación entre un 40% y 80%, mientras que las infecciones por VRS suponen aproximadamente el 50%, tanto de las BA como de las IRA bajas. Cuando se diferencian los ingresos por años, el riesgo en el primer año de vida es entre 4 y 6 veces mayor que en el segundo año^{15, 22}. La frecuencia de ingreso publicada en nuestro país oscila para la BA entre 1,1% y 3,5% y para las IRA por VRS entre 1,4% y 2,5%^{14, 16, 22, 35}. Las estimaciones de frecuencia de consultas y urgencias se basan en la revisión de bases de datos de sistemas sanitarios de Estados Unidos situándose en un intervalo entre el 4 y el 20% para consultas y en el 2,6% (un solo estudio) para urgencias; considerando estos datos, menos del 10% de los casos de BA requerirían ingreso (un solo estudio).
- La frecuencia de BA en población de riesgo, muestra importantes diferencias entre estudios^{14-16, 20, 26-32, 34, 36-41, 44}. Para población de riesgo la frecuencia recogida en la mayoría de los estudios se refiere a ingresos por IRA por VRS, situándose para prematuros de ≤ 32 semanas de gestación (SG) entre el 4,4% y el 18%; en estos estudios las IRA por VRS suponían aproximadamente la mitad de los ingresos por problemas respiratorios. Los prematuros entre 33 y 35 SG tienen una frecuencia de ingreso por IRA por VRS entre 5,7 y 7,9%. Los estudios referidos a población española sitúan la frecuencia de ingreso por BA en 10,6% para ≤ 32 SG y 7,9% entre 33 y 35 SG¹⁴. La estimación del grupo IRIS de frecuencia de ingreso por IRA por VRS para prematuros de ≤ 32 SG es del 11,8% (20,7% para ingreso por problema respiratorio)⁴³. Otro estudio nacional sobre muestras más pequeñas sitúan la frecuencia de ingreso por IRA por VRS en 4,4% para ≤ 32 SG y 7,8% entre 33 y 35 SG³⁹. Para niños con displasia broncopulmonar el intervalo de frecuencias es muy amplio entre 7,3% y 42% (lo que sugiere una importante heterogeneidad en la clasificación de este factor de riesgo), para niños con enfermedad pulmonar crónica entre el 6% y 12%. A nivel nacional contamos con una estimación de frecuencia de ingreso sobre una muestra pequeña de niños con displasia broncopulmonar del 42%¹⁴. Para niños con cardiopatías congénitas la frecuencia de ingreso por BA o IRA por VRS se sitúa entre 1,6% y 9,8% (entre 2% y 9,8% para cardiopatías hemodinámicamente significativas, complejas o con hiperflujo); la

única estimación publicada en España en niños sin inmunoprofilaxis se refiere a frecuencia de ingreso por BA en cardiopatas con hiperflujo pulmonar que se sitúa en el 9,8%¹⁴.

- Las estimaciones para los niños con síndrome de Down son menos precisas por estar basadas en muestras más pequeñas, oscilando entre un 9,9 y 15%.
- En población general se han encontrado diversos factores de riesgo de ingreso por BA, IRA baja o infección por VRS. Un primer grupo de factores están presentes en la mayoría de los estudios y conllevan un incremento de riesgo medio-alto: la displasia broncopulmonar (intervalo de RR u OR: 2,2 a 22,4), la enfermedad pulmonar crónica (2,2 a 6,3), la cardiopatía congénita (2,3 a 2,8), la cardiopatía hemodinámicamente inestable (12,7), la prematuridad en conjunto (1,6 a 4,3) o por tramos de edad gestacional <28 SG (2,4 a 3,2), entre 29 y 32 SG (2,2 a 3,8), entre 33 y 35 SG (1,7 a 2,0), entre 35 y 37 SG (1,4), la existencia de hermanos mayores (1,4 a 2,4) y la exposición a tabaco en la gestación (1,5 a 3,2). La edad al inicio de la epidemia ha sido considerada en unos pocos trabajos mostrando riesgos medios-altos con una cierta tendencia: para <3 meses (2,9 a 8,4), 3-5 meses (4,1), 6-11 meses (2,4), nacimiento en periodo pre-epidémico (2). Algunos factores parcialmente relacionados con los anteriores son: bajo peso al nacimiento, ingreso neonatal y síndrome de Down. Otros factores menos constantes, o que se asocian a un discreto incremento de riesgo, son: exposición a tabaco, sexo masculino, lactancia materna <1 mes, bajos títulos de anticuerpos maternos frente a VRS y una serie de variables relacionadas con bajo nivel socioeconómico. Por último, una serie de factores relacionados con atopia personal o familiar (eccema o sibilantes en el niño o la familia) encontrados en algunos estudios podrían reflejar la heterogénea inclusión de niños atópicos con sibilantes en las muestras de pacientes.
- En niños prematuros, los principales factores de riesgo son: displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica (intervalo de RR u OR: 2,2 a 3,9), alta neonatal entre agosto y octubre o edad <10-12 semanas al inicio de la epidemia (2,0 a 4,8), sexo masculino (1,9 a 8,7), hermanos escolarizados (1,64 a 3,9) y exposición a tabaco en la gestación (1,6 a 4,8). Otros factores menos constantes en los diversos estudios son: exposición a tabaco, lactancia materna <2 meses, ≥4 convivientes, sibilantes en la familia, gemelaridad, bajo peso al nacimiento o retardo de crecimiento intrauterino, familia monoparental, asistencia a guardería y antecedente de problemas neurológicos. Un modelo predictivo de ingreso por primera IRA baja por VRS en niños entre 33 y 35 semanas de gestación⁵⁸, que incluía la mayoría de las anteriores variables, mostró una limitada utilidad predictiva (sensibilidad 61%, especificidad 66%; área bajo la curva ROC 0,70).
- No contamos con información suficiente sobre la utilidad predictiva de los factores de riesgo de BA. Aunque la presencia de algunos factores incrementa el riesgo (lo que podría traducirse en estimaciones ajustadas de NNT), no parecen lo suficientemente sensibles o específicos, como para su aplicación en la práctica clínica para la selección de pacientes candidatos a intervenciones preventivas. Otro aspecto a tener en cuenta es que por las características de la medida de efecto habitualmente empleada (ingreso hospitalario) no podemos distinguir los factores que predisponen a formas graves de BA, de los que influyen directamente sobre la decisión de ingreso (factores socio-familiares y económicos). Un factor asociado a formas graves de BA debería influir no sólo en el riesgo de ingreso sino también en otros indicadores clínicos de gravedad.
- En una revisión sistemática⁵⁹ se ha analizado la estacionalidad de la infección por VRS en distintas áreas geográficas. En las regiones ecuatoriales hay casos durante todo el año, con un discreto aumento durante 7 meses. En Norteamérica las epidemias se inician de septiembre a enero, más tarde cuanto más al norte. En Centroamérica y Sudamérica se inician de diciembre a mayo, más tarde cuanto más al sur. En Europa de octubre a enero (comienzan antes alrededor del mar Báltico). En África varía de sur a norte; en Sudáfrica suele iniciarse en enero, retrasándose el inicio según se asciende, para pasar a estar todo el año en las zonas ecuatoriales. En el sur de Asia y alrededor del pacífico el comienzo suele ser en marzo y los meses siguientes (en Australia en marzo y abril).
- Parece existir una alternancia anual de epidemias de ingresos por infección por VRS de comienzo precoz e intensas con otras de comienzo tardío y leves^{31, 60, 61}.

Preguntas al panel:

E.1.1.- ¿Cuál es el riesgo de BA en nuestro medio?

E.1.2.- ¿Qué factores de riesgo deben ser tenidos en cuenta para la estimación del riesgo de BA en nuestro medio?

Tabla nº M-1

<p>Objeto de estudio: Epidemiología de la BA. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo.</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Se han revisado 32 estudios que evalúan el riesgo de BA¹³⁻²⁵, IRA de vías bajas por VRS²⁶⁻²⁸, infección por VRS^{15, 25, 29-43} o enfermedad respiratoria^{30, 43, 44}, en la mayoría de ellos ingresos hospitalarios por dichos procesos. En 20 de esos estudios se ha estimado el riesgo en población de riesgo: prematuros^{14-16, 20, 26, 27, 30-32, 34, 37-41, 44}, cardiopatas^{14, 15, 29, 31, 36}, pacientes con enfermedad pulmonar crónica^{14, 15, 29, 31, 38} o con síndrome de Down^{20, 28}. Los diseños más frecuentes han sido: cohortes retrospectivos^{14-16, 18, 20-23, 28, 31, 32, 34, 35, 38-42} o prospectivos^{17, 26, 27, 29, 30, 33, 36, 37, 44}, estudios ecológicos^{13, 19, 25} y transversales²⁴. La calidad es medio-baja, predominando los trabajos que utilizan los códigos diagnósticos del alta hospitalaria como método de detección de casos; en algunas ocasiones se han empleado registros de pruebas microbiológicas y sólo excepcionalmente criterios clínicos propios o de referencia de BA¹. En muchos trabajos no se controla si los casos eran primeros episodios. Existe cierta variación en la edad de la muestra de estudio (habitualmente menores de 1 o 2 años, excepcionalmente de 3 o 5 años) y en el tiempo de seguimiento (estación epidémica, 1 o 2 años). Seis trabajos analizan el riesgo de ingreso por BA^{14, 16, 22} o infección por VRS^{30, 35, 43} en España.</p> <p>En 16 estudios de casos y controles^{17, 18, 21, 45-57}, nueve estudios de cohortes prospectivos^{26-28, 30, 33, 36, 37, 43, 58} y nueve retrospectivos^{15, 23, 31, 34, 38-42} se han evaluado distintos factores de riesgo de ingreso (en su mayoría) o consulta^{21, 23, 53} por BA^{15, 17, 21, 23, 45-47, 49, 51, 54, 55}, IRA baja^{37, 50} o infección por VRS^{18, 26-28, 30, 31, 33, 36, 38-43, 48, 49, 52, 53, 56-58}, tanto en población general como en muestras seleccionadas de prematuros^{26, 27, 30, 33, 34, 37, 40, 43, 48, 53, 57, 58}. La calidad de los trabajos es media, con frecuente ajuste multivariante, aunque no siempre correcto. Los principales factores de riesgo evaluados han sido: displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía congénita, prematuridad, hermanos mayores (escolarizados o guardería), asistencia a guardería, convivientes, sexo masculino, raza o etnia, exposición a tabaco, edad al inicio de la epidemia y alta neonatal en periodo epidémico. Otros factores analizados han sido: duración de la lactancia materna, peso al nacimiento, anticuerpos frente a VRS maternos, sibilantes o atopia familiar, eccema o sibilantes previos, gemelaridad, familia monoparental, humedad, temperatura y polución ambiental, edad de la madre, resistencia pulmonar al nacimiento, medio rural, tipo de aseguradora sanitaria, síndrome de Down y nivel socioeconómico familiar.</p> <p>Una revisión sistemática⁵⁹ ha analizado la estacionalidad de la infección por VRS en distintas áreas geográficas. Varios estudios^{31, 60} han analizado las variaciones anuales de inicio e intensidad de las epidemias de ingresos por infección por VRS. Alonso y cols⁶¹, han analizado las tendencias de comienzo y final de las epidemias de BA en un área de Castilla y León.</p> <p>Jhonson y cols⁶², han comparado el riesgo de ingreso de los casos con BA atendidos en servicios de urgencias de un hospital pediátrico y otro general.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Existe una importante heterogeneidad entre los resultados de los distintos estudios. Aunque podrían existir variaciones entre épocas, sistemas sanitarios o regiones geográficas en el riesgo de BA, la principal fuente de heterogeneidad radica en que la mayoría de los trabajos emplean como medida de riesgo el ingreso hospitalario. La aplicación de diferentes criterios de indicación de ingreso va a reflejarse en estimaciones de riesgo heterogéneas. Los pacientes ingresados sólo representan un pequeño porcentaje del total de BA, no recogiendo en todas las series el mismo espectro de pacientes. Otra fuente de heterogeneidad se debe al empleo de diferentes criterios de definición de caso: criterios clínicos, revisión de códigos diagnósticos del alta hospitalaria, infecciones por VRS identificadas mediante pruebas microbiológicas, revisión de bases de datos, etc.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Las estimaciones de frecuencia y de riesgo encontradas en los distintos estudios, están sujetas a diversos tipos de sesgos. En primer lugar han podido producirse sesgos de selección, por la incorporación a las muestras de estudio de pacientes atendidos a nivel hospitalario con mayor grado de afectación que el conjunto de casos con BA. Asimismo, en los estudios en los que se han empleado los códigos diagnósticos del alta hospitalaria como fuente de casos ha podido incurrirse en sesgos de clasificación. De igual manera en los trabajos en los que sólo se han contabilizado las infecciones por VRS, una realización selectiva de las pruebas microbiológicas ha podido distorsionar las estimaciones de riesgo. Por último, a pesar de que se han realizado ajustes multivariantes en los estudios sobre factores de riesgo de BA, no siempre se han considerado en los ajustes todas las variables de interés; de hecho, no ha sido habitual controlar diferencias de nivel socioeconómico.</p>

Precisión de las estimaciones:

El número de trabajos existente y el relativamente amplio tamaño muestral de algunos de ellos permite asumir la precisión de las estimaciones realizadas, tanto de medidas de frecuencia como de medidas de riesgo.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:

El riesgo de ingreso por BA en los dos primeros años de vida varía entre épocas, áreas geográficas y sistemas sanitarios, en un intervalo situado entre 1% y 3,5%¹³⁻²⁵. El riesgo de ingreso por IRA por VRS (en su mayoría IRA de vías bajas) se sitúa en un intervalo inferior (entre 0,8 y 2,5%)^{15, 25-42}. Los estudios que han valorado la tendencia desde los años 80 a finales de los 90 del siglo pasado, han observado que las tasas de ingreso se han duplicado, tanto de BA¹³ como de infecciones por VRS³¹. Del conjunto de casos diagnosticados de IRA de vías bajas, las BA constituyen un amplio porcentaje con una gran variación entre un 40% y 80%, mientras que las infecciones por VRS suponen aproximadamente el 50%, tanto de las BA como de las IRA bajas. Cuando se diferencian los ingresos por años, el riesgo en el primer año de vida es entre 4 y 6 veces mayor que en el segundo año^{15, 22}. La frecuencia de ingreso publicada en nuestro país oscila para la BA entre 1,1% y 3,5% y para las IRA por VRS entre 1,4% y 2,5%^{14, 16, 22, 35}. Las estimaciones de frecuencia de consultas y urgencias se basan en la revisión de bases de datos de sistemas sanitarios de Estados Unidos situándose en un intervalo entre el 4 y el 20% para consultas y en el 2,6% (un solo estudio) para urgencias; considerando estos datos, menos del 10% de los casos de BA requerirían ingreso (un solo estudio).

La frecuencia de BA en población de riesgo, muestra importantes diferencias entre estudios^{14-16, 20, 26-32, 34, 36-41, 44}. Para población de riesgo la frecuencia recogida en la mayoría de los estudios se refiere a ingresos por IRA por VRS, situándose para prematuros de ≤ 32 semanas de gestación (SG) entre el 4,4% y el 18%; en estos estudios las IRA por VRS suponían aproximadamente la mitad de los ingresos por problemas respiratorios. Los prematuros entre 33 y 35 SG tienen una frecuencia de ingreso por IRA por VRS entre 5,7 y 7,9%. Los estudios referidos a población española sitúan la frecuencia de ingreso por BA en 10,6% para ≤ 32 SG y 7,9% entre 33 y 35 SG¹⁴. La estimación del grupo IRIS de frecuencia de ingreso por IRA por VRS para prematuros de ≤ 32 SG es del 11,8% (20,7% para ingreso por problema respiratorio)⁴³. Otro estudio nacional sobre muestras más pequeñas sitúan la frecuencia de ingreso por IRA por VRS en 4,4% para ≤ 32 SG y 7,8% entre 33 y 35 SG³⁹. Para niños con displasia broncopulmonar el intervalo de frecuencias es muy amplio entre 7,3% y 42% (lo que sugiere una importante heterogeneidad en la clasificación de este factor de riesgo), para niños con enfermedad pulmonar crónica entre el 6% y 12%. A nivel nacional contamos con una estimación de frecuencia de ingreso sobre una muestra pequeña de niños con displasia broncopulmonar del 42%¹⁴. Para niños con cardiopatías congénitas la frecuencia de ingreso por BA o IRA por VRS se sitúa entre 1,6% y 9,8% (entre 2% y 9,8% para cardiopatías hemodinámicamente significativas, complejas o con hiperflujo); la única estimación publicada en España en niños sin inmunoprofilaxis se refiere a frecuencia de ingreso por BA en cardiopatas con hiperflujo pulmonar que se sitúa en el 9,8%¹⁴.

En población general se han encontrado diversos factores de riesgo de ingreso por BA, IRA baja o infección por VRS. Un primer grupo de factores están presentes en la mayoría de los estudios y conllevan un incremento de riesgo medio-alto: la displasia broncopulmonar (intervalo de RR u OR: 2,2 a 22,4), la enfermedad pulmonar crónica (2,2 a 6,3), la cardiopatía congénita (2,3 - 2,8), la cardiopatía hemodinámicamente inestable (12,7), la prematuridad en conjunto (1,6 a 4,3) o por tramos de edad gestacional < 28 SG (2,4 a 3,2), entre 29 y 32 SG (2,2 a 3,8), entre 33 y 35 SG (1,7 a 2,0), entre 35 y 37 SG (1,4), la existencia de hermanos mayores (1,4 a 2,4) y la exposición a tabaco en la gestación (1,5 a 3,2). La edad al inicio de la epidemia ha sido considerada en unos pocos trabajos mostrando riesgos medios-altos con una cierta tendencia: para < 3 meses (2,9 a 8,4), 3-5 meses (4,1), 6-11 meses (2,4), nacimiento en periodo pre-epidémico (2). Algunos factores parcialmente relacionados con los anteriores son: bajo peso al nacimiento (1,4 a 4,0), peso al nacimiento < 1.500 (7,7), ingreso neonatal (3,1) y síndrome de Down (8,9). Otros factores menos constantes o que se asocian a un discreto incremento de riesgo son: exposición a tabaco (intervalo de RR o OR: 0,8 - 2,7), sexo masculino (0,8 - 1,7), bajo nivel socioeconómico (1,6 a 2,3), medio rural (1,3), bajo nivel de educación materna (1,2), lactancia materna < 1 mes (2,0 a 3,2), bajos títulos de anticuerpos maternos frente a VRS (1,6 a 1,7), humedad o temperatura ambiental (0,6 a 0,8), raza afroamericana o etnia hispana (estudios en USA: 1,1 a 1,7), madre soltera (1,6) y madre < 25 años (2,2). Algunos de estos factores podrían ser indicadores de nivel socioeconómico, variable potencialmente relacionada con la indicación de ingreso. Asimismo, los antecedentes personales de eccema o sibilantes se han encontrado en algún estudio asociados a mayor riesgo de ingreso por IRA de vías bajas, aunque esta asociación ofrece dudas de su aplicabilidad al conjunto de BA; de hecho, los antecedentes familiares de atopía (eccema o asma) han mostrado resultados contradictorios, a favor y en contra del riesgo de ingreso.

En niños prematuros los principales factores de riesgo son: displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica (intervalo de RR u OR: 2,2 a 3,9), alta neonatal entre agosto y octubre o edad $< 10-12$ semanas al inicio de la epidemia (2,0 a 4,8), sexo masculino (1,9 a 8,7), hermanos escolarizados (1,6 a 3,9) y exposición a tabaco en la gestación (1,6 a 4,8). Otros factores menos constantes en los diversos estudios son: exposición a tabaco (intervalo de RR u OR: 1,6 a 1,8), lactancia materna < 2 meses (3,2), ≥ 4 convivientes (1,9), gemelaridad (1,5), bajo peso al nacimiento o retardo de crecimiento intrauterino (1,7 a 2,1), familia monoparental (1,8), asistencia a guardería (12,3)

<p>y antecedente de problemas neurológicos (3,6).</p> <p>Se ha desarrollado y tratado de validar un modelo predictivo de ingreso por primera IRA baja por VRS en niños entre 33 y 35 semanas de gestación⁵⁸. Este modelo emplea una escala de 100 puntos que incluye las variables: pequeño para la edad gestacional, sexo masculino, nacimiento en época epidémica, no antecedente de eccema en la familia, asistencia a guardería del niño o hermanos, >5 convivientes y exposición a tabaco. En el estudio de validación este modelo mostró una limitada utilidad predictiva (sensibilidad 61%, especificidad 66%; área bajo la curva ROC 0,70).</p> <p>En un pequeño grupo de prematuros de <32 SG, se ha encontrado asociación entre alta resistencia pulmonar a las 36 semanas de edad postgestacional y desarrollo posterior de IRA baja por VRS⁵³.</p> <p>Erikson y cols³¹ han observado que en Suiza las epidemias de ingresos por infección por VRS alternan anualmente entre epidemias de comienzo precoz e intensas con otras de comienzo tardío y leves. Terletskaia-Ladwig⁶⁰ han encontrado en Alemania una alternancia similar. Alonso y cols⁶¹, han encontrado en un área de Castilla y León ciclos epidémicos de BA anuales y cada 6 años, con comienzo predominante en octubre y final en febrero.</p> <p>Jhonson y cols⁶², han comparado los casos de BA atendidos en servicios de urgencias de un hospital pediátrico y otro general, encontrando que en el hospital pediátrico ingresan menos (25% vs 37%) y tienen más criterios de gravedad.</p> <p>En una revisión sistemática⁵⁹ se ha analizado la estacionalidad de la infección por VRS en distintas áreas geográficas. En las regiones ecuatoriales hay casos durante todo el año, con un discreto aumento durante 7 meses. En Norteamérica las epidemias se inician de septiembre a enero, más tarde cuanto más al norte. En Centroamérica y Sudamérica se inician de diciembre a mayo, más tarde cuanto más al sur. En Europa de octubre a enero (comienzan antes alrededor del mar Báltico). En África varía de sur a norte; en Sudáfrica suele iniciarse en enero, retrasándose el inicio según se asciende, para pasar a estar todo el año en las zonas ecuatoriales. En el sur de Asia y alrededor del pacífico el comienzo suele ser en marzo y los meses siguientes (en Australia marzo y abril).</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>Podemos considerar la evidencia sobre riesgo de BA de carácter indirecto, principalmente porque la mayoría de los estudios emplean una medida de efecto intermedia (ingreso hospitalario), pero también por mezclar casos con diagnóstico clínico heterogéneo de BA junto a IRA de vías bajas o infecciones respiratorias en general por VRS.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>La información existente, tanto a nivel nacional como internacional, sobre el riesgo de BA parece aplicable a nuestro medio. No obstante, para poder emplear las estimaciones de frecuencia o riesgo en la toma de decisiones convendría disponer de estimaciones realizadas en nuestro entorno. Por otra parte, los resultados de los estudios dedicados a casos de infección por VRS podrían no ser directamente aplicables al conjunto de BA.</p> <p>Con respecto a los factores de riesgo de ingreso por BA, no contamos con información sobre la utilidad predictiva de dichas variables. Aunque la presencia de dichos factores incrementa el riesgo, no parecen lo suficientemente sensibles o específicos, como para su aplicación en la práctica clínica para la selección de pacientes candidatos a intervenciones preventivas. Otro aspecto a tener en cuenta es que por las características de la medida de efecto (ingreso hospitalario) no podemos distinguir los factores que predisponen a formas graves de BA, de los que influyen directamente sobre la decisión de ingreso (factores socio-familiares y económicos). Un factor asociado a formas graves de BA debería influir no sólo en el riesgo de ingreso sino también en otros indicadores clínicos de gravedad.</p>
<p>Balance coste-beneficio-riesgo:</p> <p>No existe información al respecto.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No aplicable.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Es previsible que la realización de estudios observacionales sobre cohortes de población general o de pacientes de alto riesgo en nuestro medio ofrezca información epidemiológica útil para la planificación de recursos sanitarios. Considerando la incorporación de la profilaxis con palivizumab en población de alto riesgo, es probable que las estimaciones de riesgos se vean modificadas por dicha intervención.</p>

PERFIL ETIOLÓGICO DE LA BRONQUIOLITIS AGUDA Y PATRONES CLÍNICOS ASOCIADOS.

La bronquiolitis aguda (BA) es la principal causa de ingreso por infección respiratoria aguda (IRA) de vías bajas en el niño menor de 2 años. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el agente causal dominante, aunque otros virus están también implicados, tanto de forma aislada como en coinfección: rinovirus, adenovirus, metapneumovirus, virus influenza y parainfluenza, enterovirus y bocavirus. 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.

El diagnóstico de la BA es clínico, no necesariamente microbiológico, ya que el conocimiento del agente causal apenas influye en el manejo del paciente. Por otra parte, los signos y síntomas de BA no permiten diferenciar los casos producidos por el VRS del resto y, aunque existen ciertos perfiles clínicos asociados a los distintos agentes etiológicos implicados, no está clara la capacidad predictiva ni la utilidad práctica de la identificación de dichos perfiles etiológicos.

Las razones esgrimidas para justificar el empleo de pruebas microbiológicas para el diagnóstico etiológico de la BA 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, orientar en el manejo de los pacientes graves y establecer previsiones pronósticas.

En otro apartado de esta revisión se ha analizado la validez diagnóstica de las pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS. A la hora de juzgar la utilidad del empleo de estas pruebas, así como del resto de técnicas microbiológicas, resulta fundamental revisar el perfil etiológico esperado de los pacientes con BA y si dicho perfil se asocia a algún patrón clínico con interés terapéutico o pronóstico.

Bases para la toma de decisiones

La información sobre el perfil etiológico de las BA debe proceder de estudios observacionales con muestras de pacientes representativas y no sesgadas, con criterios de inclusión apropiados y métodos de identificación microbiológicos válidos adecuadamente aplicados. Para evaluar los patrones clínicos asociados a cada agente etiológico se deben considerar estudios de cohortes, casos y controles o estudios transversales que evalúen de forma independiente antecedentes, clínica y evolución de cada grupo de pacientes, estimando la validez y contribución de cada parámetro, su capacidad predictiva y su rendimiento clínico.

En las tabla E-2 se resume y valora la evidencia disponible sobre el perfil etiológico de las BA y los patrones clínicos asociados. En los anexos E-3 y E-4 se presentan las tablas simplificadas de evidencias de los principales estudios revisados.

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- La frecuencia de infección por VRS y otros virus respiratorios en niños pequeños con BA o con IRA de vías bajas ha sido estimada en 15 estudios de cohortes prospectivos⁶³⁻⁷⁷, tres de cohortes retrospectivos⁷⁸⁻⁸⁰, tres de casos y controles⁸¹⁻⁸³ y tres estudios transversales⁸⁴⁻⁸⁶. La mayoría de las muestras corresponden a pacientes ingresados, en siete trabajos se incluyen pacientes atendidos en urgencias o ambulatorios^{66, 72, 74, 76-79}. Los tamaños muestrales son en general amplios y presentan una calidad metodológica media. En la mayoría de los trabajos se emplearon como patrones de referencia el cultivo viral y/o técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR); sólo en un estudio no se realizó cultivo o PCR⁶³ y en otros tres no se realizó a la muestra completa^{66, 76, 78}.
- En once estudios de cohortes prospectivos, dos de cohortes retrospectivos y dos de casos y controles, se ha comparado el perfil clínico de las BA o IRA de vías bajas en niños pequeños, en función de la etiología^{63, 64, 66, 68, 69, 71, 74, 76, 77, 80, 81, 83, 87-89}. La calidad de los estudios es media, sin el empleo de técnicas de enmascaramiento, con posibles sesgos en la selección de pacientes en función de la disponibilidad de estudios microbiológicos y sin apenas uso de ajustes multivariantes.
- El VRS es el agente dominante identificado en todas las series revisadas⁶³⁻⁸⁶. La frecuencia de infección por VRS en niños pequeños con BA o con IRA de vías bajas presenta grandes variaciones, en relación a los diferentes perfiles epidemiológicos de los pacientes y los variados métodos microbiológicos empleados. Considerando exclusivamente las muestras de menores de 2 años con BA ingresados, la

media y mediana de infección por VRS es del 56% y el intervalo de valores oscila entre 27% y 73% (el conjunto de trabajos tienen una media y mediana de 47% y 49%). Para los trabajos con pacientes ambulatorios o de urgencias la media baja hasta el 51%, pero no la mediana.

- El porcentaje de BA con virus identificado en los trabajos en que se ha recurrido a técnicas de PCR no supera habitualmente el 75-80%. Los estudios que utilizaron como patrón de referencia el cultivo viral, alcanzan porcentajes de identificación etiológica menores. Además del VRS, los virus principalmente identificados han sido los rinovirus (10-30% de los casos), adenovirus (2-14%), metapneumovirus (3,5-21%), influenza (2-10%), parainfluenza (0,5-7%), enterovirus (1,3-9%) y bocavirus. Entre el 9 y el 27% de los casos presentan más de un virus en las muestras respiratorias (co infección).
- El hallazgo de VRS se ha asociado a menor edad, mayor presencia de sibilancias y tiraje, mayor frecuencia respiratoria, suplementos de oxígeno más prolongados, mayor duración de síntomas, menos hallazgos en la radiografía de tórax y menor uso de antibióticos (en un solo estudio una mediana de ahorro de un día)^{63, 76, 81}. No obstante, la capacidad predictiva de estas variables resulta limitada y no se ha analizado su rendimiento clínico sobre el paciente.
- La información sobre el papel de la co infección vírica como factor de riesgo de formas complicadas resulta contradictoria^{64, 80, 83, 87, 90-92}. Por otra parte, se han encontrado diferencias observadas entre las IRA y BA por VRS y las de otros virus, metapneumovirus y rinovirus principalmente^{66, 68, 69, 71, 74, 77, 88}. El VRS se ha asociado a menor saturación de oxígeno, más vómitos o problemas de alimentación, más duración de síntomas y mayor riesgo de ingreso. Estas diferencias parecen relacionadas con la menor edad de los casos con VRS y la mayor implicación de los otros virus en cuadros de sibilantes recurrentes. La inclusión de casos de sibilantes recurrentes, en varias de las series revisadas, limita la aplicabilidad externa de estos hallazgos al conjunto de BA.

Preguntas al panel

E.2.1.- ¿Cuál es el perfil etiológico habitual en la BA?

E.2.2.- ¿Existe algún patrón clínico característico de las BA por VRS?

E.2.3.- ¿La identificación etiológica es útil de cara al manejo terapéutico o el pronóstico de los pacientes con BA?

Tabla nº E-2

<p>Objeto de estudio: Perfil etiológico de la bronquiolitis aguda y patrones clínicos asociados.</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>El perfil etiológico de las BA se ha evaluado en múltiples trabajos, aunque la heterogeneidad de las muestras estudiadas y, especialmente, de los métodos microbiológicos empleados origina que la información disponible sea difícil de sintetizar. Los trabajos publicados en la última década se caracterizan por haber incorporado técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que han modificado el perfil etiológico de la enfermedad, tanto cualitativa (porcentaje de VRS identificados) como cualitativamente (otros virus implicados).</p> <p>La frecuencia de infección por VRS y otros virus respiratorios en niños pequeños con BA o con IRA de vías bajas ha sido estimada en 15 estudios de cohortes prospectivos⁶³⁻⁷⁷, tres de cohortes retrospectivos⁷⁸⁻⁸⁰, tres de casos y controles⁸¹⁻⁸³ y tres estudios transversales⁸⁴⁻⁸⁶. Pocos estudios detallan claramente los criterios diagnósticos de BA, siendo frecuente que no se excluyan casos con sibilantes previos. La mayoría de las muestras corresponden a pacientes ingresados, en siete trabajos se incluyen pacientes atendidos en urgencias o ambulatorios^{66, 72, 74, 76-79}. Los tamaños muestrales de los trabajos oscilaron entre 36 y 6.072 pacientes (mediana 196,5; media 516,5), y su diseño presentó una calidad media. Los patrones de referencia microbiológicos incluían pruebas de detección antigénica (en su mayoría inmunofluorescencia directa para varios virus respiratorios), cultivo viral y técnicas de PCR; sólo en un estudio no se realizó cultivo o PCR⁶³ y en otros tres no se realizó a la muestra completa^{66, 76, 78}. El espectro de virus analizado mediante PCR fue muy variado, tanto desde el punto de vista de los virus analizados como desde los métodos empleados, reflejando la falta de estandarización de estas técnicas.</p> <p>En once estudios de cohortes prospectivos, dos de cohortes retrospectivos y dos de casos y controles, se ha comparado el perfil clínico de las BA o IRA de vías bajas en niños pequeños, en función de la etiología. Así, se han comparado los casos con y sin VRS^{63, 76, 81}, los casos con coinfección o monoinfección vírica^{64, 80, 83, 87}, los casos con VRS respecto otros virus específicos (metapneumovirus^{66, 68, 69, 71, 74}, rinovirus^{74, 77, 88}) y los subtipos de VRS A y B entre sí⁸⁹. La calidad de los estudios es media, sin el empleo de técnicas de enmascaramiento, con posibles sesgos en la selección de pacientes en función de la disponibilidad de estudios microbiológicos y sin apenas uso de ajustes multivariantes. Los tamaños muestrales oscilaron entre 81 y 1.322 pacientes (mediana 202).</p> <p>Cosnes-Lambe y cols⁹³ estudiaron la prevalencia de infección por <i>Bordetella pertusis</i> en pacientes menores de cuatro meses ingresados por IRA, con o sin VRS.</p> <p>Garofalo y cols⁹⁴, han comparado el perfil clínico de IRA de pacientes con infección por VRS y virus de la influenza. Tres trabajos⁹⁰⁻⁹², han evaluado la presencia de coinfección por metapneumovirus (MPV) en pacientes con BA por VRS ingresados en UCI.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Aunque el VRS es el agente dominante identificado en todas las series revisadas, existen variaciones importantes tanto en la frecuencia de infección por VRS, como en el resto de virus respiratorios identificados, en relación a los diferentes perfiles epidemiológicos de los pacientes y los variados métodos microbiológicos empleados. En cuanto a los estudios sobre perfil clínico asociados a los distintos agentes etiológicos, los resultados parecen consistentes en cuanto a dirección, aunque no en cuanto a magnitud, de los parámetros relacionados.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Existe un riesgo moderado de sesgos de selección, por la inclusión diferencial de pacientes con muestras respiratorias disponibles, probablemente relacionada con la selección de casos con mayor afectación. En algunos estudios, en los que se han empleado técnicas rápidas de detección antigénica, los resultados de estas pruebas han podido originar sesgos de incorporación diferencial. Varios estudios han utilizado patrones de referencia microbiológicos incompletos o con realización selectiva de técnicas de confirmación^{63, 66, 76, 78}, que han podido provocar una distorsión en las estimaciones de frecuencia. Es posible que la falta de estandarización de las técnicas de PCR haya ocasionado algún sesgo de clasificación, aunque es poco probable que dicho sesgo haya sido diferencial.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Las estimaciones de frecuencia de infección por VRS se basan en muestras suficientemente grandes como para considerarlas precisas. Sin embargo, las series revisadas han podido ofrecer frecuencias algo imprecisas para otros virus respiratorios menos frecuentes. Igualmente, los parámetros clínicos asociados a perfiles etiológicos parecen aceptablemente precisos, aunque el volumen de evidencia disponible para algunos patrones clínicos es</p>

escaso como para juzgar su precisión.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:

El VRS es el agente dominante identificado en todas las series revisadas⁶³⁻⁸⁶. La frecuencia de infección por VRS en niños pequeños con BA o con IRA de vías bajas presenta grandes variaciones, en relación a los diferentes perfiles epidemiológicos de los pacientes y los variados métodos microbiológicos empleados. Presentan mayor frecuencia los trabajos con pacientes ingresados y de menor edad, con diagnóstico de BA, así como los que emplean técnicas de PCR. Considerando exclusivamente las muestras de menores de 2 años con BA ingresados, la media y mediana de infección por VRS es del 56% y el intervalo de valores oscila entre 27% y 73% (el conjunto de trabajos tienen una media y mediana de 47% y 49%). Para los trabajos con pacientes ambulatorios o de urgencias la media baja hasta el 51%, pero no la mediana.

El porcentaje de BA con virus identificado en los trabajos en que se ha recurrido a técnicas de PCR no supera habitualmente el 75-80%; algún estudio ha encontrado porcentajes mayores⁸⁰, aunque existen dudas sobre la posible existencia de sesgos de selección. Los estudios que utilizaron como patrón de referencia el cultivo viral, alcanzan porcentajes de identificación etiológica menores. Además del VRS, los virus principalmente identificados han sido los rinovirus (10-30% de los casos), adenovirus (2-14%), metapneumovirus (3,5-21%), influenza (2-10%), parainfluenza (0,5-7%), enterovirus (1,3-9%) y bocavirus. Entre el 9 y el 27% de los casos se identifica más de un virus en las muestras respiratorias (co infección). Las grandes diferencias encontradas en el perfil etiológico pueden reflejar la variada epidemiología geográfica y temporal de las IRA, aunque en gran parte se deben a los cambios en la búsqueda selectiva de determinados virus.

Con respecto a las variaciones estacionales, en nuestro país se han documentado picos de incidencia de infección por VRS, MPV y virus de la influenza entre los meses de diciembre a marzo, con un inicio más precoz de los VRS, con respecto a los otros; para los virus parainfluenza se ha observado un predominio de mayo a septiembre y para los adenovirus una distribución homogénea a lo largo del año^{68,78}.

Los casos de BA con VRS⁶³ presentan una mayor frecuencia respiratoria, requieren suplementos de oxígeno más prolongados, tienen menos hallazgos en la radiografía de tórax, y se asocian a un menor uso de antibióticos (en un solo estudio una mediana de ahorro de un día). No obstante, no se ha demostrado que el ahorro de antibióticos sea relevante, dado que se trata de un tratamiento innecesario en la BA. También se ha evaluado el perfil de los casos con VRS entre lactantes con IRA en general^{76,81}, encontrando asociación entre la identificación de VRS y menor edad, mayor presencia de sibilancias y tiraje, menor proteína C reactiva, mayor duración de síntomas y prematuridad. No obstante, la capacidad predictiva de dichas variables resultaba limitada cuando se consideraban en conjunto (sensibilidades 73-80% y especificidades 68-73%), y no se ha analizado su rendimiento clínico sobre el paciente.

En dos estudios retrospectivos^{80,83}, se ha encontrado una asociación entre co infección vírica e ingreso en UCI (riesgo entre 2 y 10 veces mayor), aunque dicho riesgo no se acompañaba de efecto en otros parámetros de gravedad. De hecho, otros dos trabajos no han encontrado diferencias relacionadas con la presencia de co infección^{64,87}. En varias series de pacientes con BA por VRS ingresados en UCI e intubados tenían un 68-70% de co infección por MPV^{80,90,91}; en contraste, un pequeño estudio con el mismo tipo de pacientes no encontró ningún MPV asociado⁹².

En varios trabajos con niños pequeños con IRA^{66,68,69,71,74}, se ha encontrado que el diagnóstico de BA era más frecuente en las IRA por VRS que en las IRA por metapneumovirus (MPV). El hallazgo de MPV se asoció a diagnóstico de sibilantes recurrentes, asma o neumonía. Otras diferencias observadas podrían estar en relación con la menor edad de los pacientes con VRS, como el mayor riesgo de ingreso, vómitos o problemas de alimentación. La inclusión de sibilantes recurrentes en estos trabajos limita la aplicabilidad externa de estos hallazgos al conjunto de BA.

Algo parecido se ha observado al comparar tanto las BA^{77,88} como las IRA⁷⁴ relacionadas con VRS y rinovirus; los casos con VRS tenían menor edad, menos comorbilidad previa, menos antecedentes de sibilantes, menor saturación de oxígeno, más vómitos o problemas de alimentación, más duración de síntomas y menor uso de corticoides. Al igual que con las infecciones por MPV, las diferencias de edad con los casos por VRS, podrían explicar algunas de las diferencias clínicas, lo que limita la utilidad de la identificación etiológica sobre el manejo clínico de los pacientes.

La información sobre patrones clínicos asociados a subtipos de infección por VRS no parece tener magnitud ni relevancia clínica⁸⁹.

Cosnes-Lambe y cols⁹³ et al estudiaron la prevalencia de infección por *Bordetella pertusis* mediante PCR en pacientes menores de cuatro meses ingresados por IRA (incluyendo BA) con o sin VRS. El 16% de los casos con VRS tenían co infección por *B. pertusis*, por un 20% de los casos sin VRS. Clínicamente los casos coinfectados tenían más tos y vómitos.

Garofalo y cols⁹⁴, han comparado el perfil clínico de IRA de pacientes con infección por VRS y virus de la influenza, encontrando que los casos con influenza y bronquiolitis con hipoxia tenían una edad media mayor que

<p>el resto de IRA.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>Las estimaciones de perfil etiológico de las BA pueden ser consideradas directas, dado que las muestras analizadas y los métodos microbiológicos son apropiados, aunque existen algunas limitaciones metodológicas. Sin embargo, la evidencia relacionada con el perfil clínico de las distintos virus implicados sólo puede ser considerada indirecta, por no haberse evaluado de forma válida la utilidad clínica de la identificación de dichos perfiles clínicos, utilizando medidas de impacto sobre los pacientes.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>La información disponible parece aplicable a nuestro medio, aunque es previsible que el perfil etiológico en nuestro entorno presente algunas diferencias, especialmente para los virus respiratorios menos frecuentes. La escasa información existente sobre etiología de las BA e IRA de vías bajas en el lactante en nuestro entorno resulta concordante con lo observado en otras áreas^{68, 69, 78, 79, 85}. Sin embargo, los resultados referidos a perfil clínico no han probado suficientemente su validez ni mostrado utilidad práctica como para ser aplicables en la clínica.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>No existe información sobre la relación coste-beneficio de la identificación etiológica en los pacientes con BA. Se ha evaluado en un estudio nacional el coste de la realización de pruebas de detección antigénica de VRS y virus de la influenza, en relación al porcentaje de positivos, pero no al beneficio de dichos diagnósticos. Aunque la identificación de VRS se asoció a menor uso de antibióticos⁶³, la reducción del empleo de antibióticos en los pacientes con BA esta suficientemente justificada incluso en ausencia de identificación etiológica.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No existe información al respecto.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Sería conveniente disponer de más información sobre el perfil etiológico y clínico de los pacientes con BA en nuestro medio, con estudios de cohortes, bien diseñados, empleando técnicas microbiológicas sensibles, y medidas de efecto de interés clínico.</p>

VALIDEZ DE LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO DE INFECCIÓN POR EL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL.

La bronquiolitis aguda (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.

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 (ECA) ha probado la eficacia del uso sistemático de estas pruebas en pacientes hospitalizados.

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 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 referencia⁹⁵.

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 seroconversión⁹⁶.

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 enzimoanálisis (EIA), inmunocromatografía e inmunoensayo óptico (IEO) son fáciles de ejecutar e interpretar, rápidas (10-20 minutos) 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 VRS 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.

Bases para la toma de decisiones:

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.

En la tabla D-1 se presenta resumida la evidencia disponible sobre validez de distintos tipos de muestras respiratorias para el estudio del VRS. En la tabla D-2 y el anexo D-1 se resume la evidencia existente sobre validez de las técnicas de diagnóstico rápido basadas en detección antigénica: EIA, inmunocromatografía, IEO e IFD.

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- El aspirado nasofaríngeo presenta un mayor rendimiento diagnóstico que el hisopo nasofaríngeo. Las diferencias son clínica y estadísticamente importantes (intervalo de diferencias de sensibilidad relativa 7,7-30% a favor de aspirado nasofaríngeo), aunque dependen de la técnica de referencia.
- La evidencia disponible sobre validez de las pruebas de diagnóstico rápido se sustenta en numerosos estudios transversales con una calidad media-baja, con muestras poco definidas y poco representativas de los pacientes con BA, con patrones de referencia heterogéneos, sin apenas comparaciones directas entre técnicas, y sin una clara evaluación del coste-beneficio de los resultados falsos o verdaderos sobre el paciente. No existen ECA que hayan evaluado la efectividad del empleo o no de estas pruebas.
- 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 los 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). Parte de las diferencias observadas podrían deberse al empleo de patrones de referencia más favorables. Para la IFD los resultados son más homogéneos y muestran sensibilidades algo más altas que las otras pruebas de detección antigénica (mediana 92,8%; P25-75: 75,5-95,4).
- Las diferencias encontradas en la sensibilidad entre los distintos tipos de técnicas de diagnóstico rápido parecen clínicamente relevantes (medianas de técnicas de EIA, inmunocromatográficas/IEO e IFD de 77,4% 87,7% y 92,8% respectivamente), aunque sólo la IFD se ha mostrado significativamente superior en comparaciones directas⁹⁷⁻¹⁰⁰.
- Un factor fundamental a la hora de aplicar las estimaciones de validez de estas pruebas es considerar la edad (a mayor edad menor prevalencia) y clínica del paciente, que condicionará la probabilidad preprueba de infección por VRS. Para una prevalencia media (50%), la probabilidad postprueba positiva de las técnicas de EIA, inmunocromatográficas e IEO se sitúa en una mediana de 92% (P25-75: 88,3-96,2%).
- En cuanto a la probabilidad postprueba negativa se sitúa para una prevalencia media (50%) en medianas de 18,6% con las técnicas de EIA y de 11% con las de inmunocromatografía o 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.
- No contamos con estimaciones fiables del efecto de la identificación del VRS sobre el uso de antibióticos o la prevención del contagio nosocomial. 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 minutos) y accesibles en los puntos de asistencia al paciente. El coste de estas pruebas va a depender de número de muestras analizadas simultáneamente.

Preguntas al panel:

D.1.1.- ¿Cuál es la muestra respiratoria más apropiada para la identificación del VRS en pacientes con BA?

D.1.2.- ¿Son válidas y útiles las pruebas de diagnóstico rápido de infección VRS (EIA, Inmunocromatografía, IEO e IFD) en pacientes con BA?

D.1.3.- ¿Se recomienda el empleo de las pruebas de diagnóstico rápido de infección VRS en los pacientes con BA?

D.1.4.- ¿Debe considerarse en el empleo de las técnicas de diagnóstico rápido algún criterio relacionado con la edad, ámbito de asistencia del paciente (cuidados intensivos, hospitalización, urgencias, primaria), antecedentes o gravedad?

Tabla D-1

<p>Objeto de estudio: Muestra respiratoria para la detección de VRS: aspirado nasofaríngeo vs hisopo nasal</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Tres estudios transversales¹⁰¹⁻¹⁰³ de tamaño pequeño-medio (32, 88 y 196) con calidad media-baja (2/5) en los que se ha comparado el aspirado nasofaríngeo con el hisopo nasofaríngeo utilizando cultivo viral¹⁰¹, RT-PCR¹⁰³ e inmunofluorescencia directa¹⁰² como pruebas de referencia, junto a otras técnicas de diagnóstico rápido.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Alta. Los tres estudios coinciden en una mayor sensibilidad relativa de los aspirados nasofaríngeos, están realizados en distintas épocas y con patrones de referencia diferentes.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>No parecen existir sesgos.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa. Tamaño muestral escaso.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>Diferencia clínica y estadísticamente importante (intervalo de diferencias de sensibilidad relativa 7,7-30% a favor de aspirado nasofaríngeo). 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)¹⁰³.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica</p> <p>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.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>No hay información que sugiera que en nuestro entorno el rendimiento de las muestras sea diferente.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>Aunque el aspirado nasofaríngeo resulta más incómodo para los pacientes, la mejora de sensibilidad debe compensar las molestias. Actualmente es la técnica habitual.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información. El aspirado nasofaríngeo es discretamente más molesto.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>No es previsible que nuevos estudios modifiquen estos resultados, favorables al aspirado nasofaríngeo, aunque podría modificarse la amplitud de las diferencias entre métodos.</p>

Tabla D-2

Objeto de estudio: Validez diagnóstica de técnicas de detección de antígeno de VRS

Volumen de la evidencia:

Diecisiete estudios han analizado distintas pruebas de enzimoimmunoanálisis (EIA), 12 estudios otras pruebas inmunocromatográficas, un estudio una prueba de inmunoensayo óptico (IEO) y 12 estudios técnicas de inmunofluorescencia directa (IFD). Se han utilizando como patrón de referencia el cultivo viral, la inmunofluorescencia directa, la reacción en cadena de la polimerasa (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 inmunofluorescencia directa y otras técnicas de PCR.

Una revisión sistemática¹⁰⁴ de baja calidad publicada en 2004 sólo 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” sólo presente en 4 estudios^{100, 105-107}, de los que sólo en uno son pacientes con bronquiolitis¹⁰⁷). Aunque algunos estudios cuentan con tamaños muestrales amplios, la heterogeneidad existente dificulta su análisis conjunto.

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 sólo 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). Ésta 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 apartado correspondiente).

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 “a” 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 (sólo 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^{98, 99, 108}. 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%)

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^{97-100, 108, 109}.

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 de 77,4% 87,7% y 92,8% respectivamente), aunque sólo la IFD se ha mostrado significativamente superior en comparaciones directas⁹⁷⁻¹⁰⁰. La comparación directa entre técnicas EIA e inmunocromatográficas sólo se ha realizado en dos trabajos con resultados desiguales^{108, 109}. En otro estudio se comparó la validez de tres técnicas de EIA, aunque cada una realizada en un centro diferente¹⁰⁰. Un trabajo comparó dos técnicas inmunocromatográficas y una de EIA pero con insuficiente potencia para mostrar diferencias significativas¹¹⁰.

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.

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 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 bacterianos negativos) facilitó la interrupción de su administración a las 48 horas¹¹¹.

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 hospitalizados⁹⁹.

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 disminuye¹⁰⁰, 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 repercusión¹¹².

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 simultáneamente¹¹³. 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 minutos) 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 inmunoanálisis¹¹³.

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

Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:
No existe información al respecto.
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 necesario la valoración, en estudios controlados, del rendimiento clínico del empleo o no de pruebas de diagnóstico de infección VRS en los pacientes con BA.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN EL MANEJO DE LA BRONQUIOLITIS AGUDA: RADIOGRAFÍA DE TÓRAX, PULSIOXIMETRÍA Y PRUEBAS DE CRIBADO DE INFECCIÓN BACTERIANA.

La bronquiolitis aguda (BA) es una entidad respiratoria de diagnóstico clínico, que se presenta habitualmente con rinitis, dificultad respiratoria, tos, rechazo de alimentación, irritabilidad y, en lactantes muy pequeños, apneas. Estos hallazgos, junto con la existencia de sibilantes y/o crepitantes en la auscultación, permiten realizar el diagnóstico.

La mayoría de los casos son autolimitados, persistiendo los síntomas entre tres y siete días, y pueden ser manejados 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.

Habitualmente no se requiere el empleo de pruebas complementarias en el manejo de la BA. Tan sólo 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.

En un apartado específico se ha revisado la validez de las pruebas de diagnóstico rápido de infección por el virus respiratorio sincitial (VRS). Otras pruebas utilizadas en los pacientes con BA, son la radiografía de tórax, la pulsioximetría y las pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis. Existe una gran variabilidad en la indicación de estas pruebas y una falta de 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.

Aunque distintos estudios epidemiológicos muestran que en los pacientes con BA se encuentran con frecuencia alteraciones en la radiografía (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.

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 saturación de oxígeno (SatO₂) y la frecuencia y curva del pulso. Existe una correlación entre la SatO₂ y la presión arterial de oxígeno (PaO₂), que viene determinada por la curva de disociación de la oxihemoglobina. Esta curva se desplaza con los cambios de pH, presión arterial de CO₂, temperatura y la concentración intraeritrocitaria de 2,3 difosfoglicerato. Existe un valor crítico, PaO₂ 60 mm de Hg, que se corresponde con una saturación del 90%, por debajo de la cual, pequeñas disminuciones de la PaO₂ ocasionan desaturaciones importantes. Por el contrario, por encima del 95%, grandes aumentos de la PaO₂ no suponen incrementos significativos de la SatO₂.

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 80 y 100%, considerándose que una SatO₂ 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 PaO₂, la PaCO₂ 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.

Es igualmente 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.

Bases para la toma de decisiones:

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 ensayos clínicos 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.).

Para evaluar la validez de la pulsioximetría o de los marcadores de infección bacteriana se necesita contrastar sus resultados, de forma independiente, con los de patrones de referencia que sean objetivos y válidos (gasometría, cultivos bacterianos). La validez se estimará a partir de los indicadores correspondientes (sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidades, etc.), para resultados cualitativos, o del grado de correlación, para resultados cuantitativos.

Si queremos evaluar la capacidad de variables o modelos clínicos para predecir alteraciones en la RX de tórax o el hallazgo de infecciones bacterianas asociadas, tenemos que comparar los resultados de dichas variables o modelos, de forma independiente, con los hallazgos en las pruebas de referencia correspondientes (correcta interpretación de la radiografía o crecimiento bacteriano en los cultivos). Para estimar la capacidad predictiva emplearemos los mismos indicadores de validez anteriormente mencionados.

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.

En la tabla D-3 se presenta resumida la evidencia disponible sobre la RX de tórax, en la tabla D-4 la evidencia sobre la pulsioximetría y en la tabla D-5 la evidencia sobre las pruebas de cribado de infección bacteriana. En el anexo D-2 se presenta la tabla simplificada de evidencias de los trabajos considerados en el resumen de las tablas anteriores.

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

Radiografía de tórax

- 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^{114, 115} o la validez de modelos predictivos clínicos de dichas alteraciones¹¹⁵⁻¹²¹, la concordancia de su interpretación¹¹⁵, o su asociación con resultados clínicos (ingreso^{119, 122}, ingreso en UCI¹²³, duración de los síntomas¹¹⁷, estancia hospitalaria^{124, 125}, uso de antibióticos¹²⁵, SatO₂ baja¹¹⁹ o ventilación mecánica¹²⁵). La calidad de los estudios es media, siendo excepcional el empleo de técnicas de enmascaramiento y de ajuste multivariante^{115, 118, 119}. Las muestras incluidas en los estudios son, en general, apropiadas. No contamos con ensayos clínicos o estudios de cohortes que hayan evaluado la eficacia del uso protocolizado de la RX de tórax, ni estimaciones del beneficio sobre los pacientes.
- La prevalencia de alteraciones en la RX de tórax varía mucho en función del criterio empleado en su interpretación. 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%. Estos hallazgos muestran una buena concordancia entre radiólogos (Kappa 0,64)¹¹⁵.
- La temperatura por encima de 38°C-38,4°C y la SatO₂ por debajo de 92-95%, incrementan el riesgo de tener una RX alterada entre 2 y 4 veces. Otros parámetros como la presencia de crepitantes, retracciones torácicas y la ausencia de síntomas de rinitis han obtenido en algunos trabajos riesgos similares. No obstante, la validez predictiva de los modelos que incluyen algunas de estas variables

resulta insuficiente ya que 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). Aunque los hallazgos radiológicos aumentan la prescripción de antibióticos y la indicación de ingreso, no sabemos si estos cambios son beneficiosos para el paciente.

- El hallazgo de alteraciones en la RX de tórax parece asociarse a ingreso hospitalario, estancia en UCI o indicación de ventilación mecánica, duración de los síntomas, mayor uso de antibióticos, mayor estancia hospitalaria y menor SatO₂, pero no con riesgo de ingreso en UCI. No obstante, la validez externa de estos hallazgos ofrece dudas, por el riesgo de sesgos observados en los estudios realizados.

Pulsioximetría:

- Aunque existe abundante documentación en ECA y estudios observacionales sobre la distribución de la SatO₂ 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^{122, 126, 127} (en pacientes atendidos en urgencias), prolongación de la estancia hospitalaria¹²⁸ o necesidades de oxígeno¹²⁹ (en pacientes ingresados) y su concordancia interobservador o con parámetros clínicos de gravedad¹³⁰. La calidad de los trabajos es media-baja, con criterios de selección en general adecuados, tamaños muestrales muy variados y sin la utilización de técnicas de enmascaramiento ni ajuste multivariante.
- Aunque existe asociación entre una menor SatO₂ y un mayor riesgo de ingreso^{122, 126, 127}, 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 de 32% y 66,4% y especificidades de 98% y 71%^{122, 126}) como del 90% (sensibilidad 25,9%; especificidad 97,9%¹²⁶).
- La SatO₂ 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 gravedad¹³⁰. Este hallazgo sugiere que ambos parámetros miden componentes diferentes de la BA.
- Se ha estimado que la monitorización de la SatO₂ 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)¹²⁸.
- Con respecto a la utilidad del uso sistemático de esta prueba en urgencias, se ha estimado que la medición rutinaria en el triage en urgencias de la SatO₂ reduce en 50 minutos la estancia en urgencias, sin modificar el riesgo de ingreso¹³¹.

Pruebas de cribado de infección bacteriana

- 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 BA¹³²⁻¹⁴¹, la capacidad predictiva de variables clínicas¹⁴¹ y parámetros analíticos¹⁴² y la utilidad de los cultivos bacterianos en estos pacientes^{133, 143}. La calidad de los estudios es media, sin utilización de técnicas de enmascaramiento y sólo en unos pocos ajuste multivariante^{133, 137, 143}, y las muestras de pacientes apropiadas.
- El riesgo de infección bacteriana asociada en pacientes con síntomas de BA es en general bajo¹³²⁻¹⁴¹. Para el conjunto de infecciones bacterianas se sitúa en una mediana del 2,4% (intervalo: 1,1-6,5%), para las bacteriemias del 0% (intervalo: 0-0,7%) y para las infecciones del tracto urinario 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.
- A la mitad de los lactantes menores de 3 meses ingresados con BA se les realiza cribado de infección bacteriana con cultivos^{133, 143}. Son factores predictivos de su realización la ausencia de diagnóstico de BA al ingreso, una escala clínica de gravedad de síntomas, una edad menor o igual a 28 días y la ausencia de sibilantes^{133, 143}, 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 hospitalaria¹⁴³.

- Tres estudios han encontrado variables o parámetros clínicos asociados a infección bacteriana, fundamentalmente ITU: la presencia de fiebre¹⁴³, una edad \leq a 28 días¹⁴¹ y la existencia de leucocitosis o leucopenia en el hemograma¹⁴², aunque los indicadores de validez no sugieren que estas variables ofrezcan predicciones clínicamente útiles. No disponemos de información suficiente de otros marcadores de infección, como la proteína C reactiva o la procalcitonina, 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), se asocia a un riesgo de infección bacteriana entre 2 y 5 veces menor^{132, 136, 137, 140}. No obstante, en este grupo de pacientes, el uso de antibióticos es muy frecuente^{133, 134, 139}, por lo que no está claro el beneficio de esta predicción.

Preguntas al panel:

D.2.1.- ¿Resulta útil la realización de una radiografía de tórax para el manejo de la bronquiolitis aguda?

D.2.2.- ¿Existe algún criterio que permita identificar a los pacientes en los que la radiografía de tórax sea útil?

D.2.3.- ¿Resulta útil la medición de la saturación de oxígeno en los pacientes con bronquiolitis aguda?

D.2.4.- ¿Existe algún criterio que permita identificar a los pacientes que precisan la medición de la saturación oxígeno?

D.2.5.- ¿Qué puntos de corte de la saturación de oxígeno orientan en el manejo del paciente con bronquiolitis aguda?

D.2.6.- ¿Existe algún criterio que permita identificar a los pacientes con bronquiolitis aguda que requieren la realización de cribado de infección bacteriana?

Tabla D-3

<p>Objeto de estudio: Precisión, validez y utilidad clínica de la radiografía de tórax</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Una revisión sistemática¹⁰⁴ resume los resultados de 17 estudios de pacientes con BA a los que se realizó a todos radiografía de tórax, pero no presenta estimadores agrupados de sus resultados.</p> <p>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^{114, 115} o la validez de modelos predictivos clínicos de dichas alteraciones¹¹⁵⁻¹²¹, la concordancia de su interpretación¹¹⁵, o su asociación con resultados clínicos (ingreso^{119, 122}, ingreso en UCI¹²³, duración de los síntomas¹¹⁷, estancia hospitalaria^{124, 125}, uso de antibióticos¹²⁵, SatO₂ baja¹¹⁹ o ventilación mecánica¹²⁵). La calidad de los estudios es media, siendo excepcional el empleo de técnicas de enmascaramiento y de ajuste multivariante^{115, 118, 119}. Los estudios incluían pacientes menores de 2 años (salvo dos^{119, 144}), atendidos en urgencias o ingresados (sólo uno estudió pacientes de UCI¹²⁵ y otro ambulatorios¹⁴⁵), y tenían un tamaño muestral entre 48 y 692 (mediana 222). Los diagnósticos eran habitualmente BA, aunque en algunos sólo se detalló la presencia de infección por VRS^{118, 123} o sibilantes, con o sin otros diagnósticos respiratorios^{117, 120, 144}.</p> <p>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 neumonía¹⁴⁴; este estudio incluía pacientes con bronquiolitis aguda.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Los resultados resultan inconsistentes en cuanto a prevalencia de alteraciones en la RX de tórax (cifras entre 7% y 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.</p> <p>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.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>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.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Aunque el tamaño muestral de los trabajos revisados parece aceptable, en los que sólo se ha considerado la presencia de infiltrado o atelectasia (prevalencia entre el 10 y el 35%), el recuento de casos con RX alterada puede resultar insuficiente para explorar con precisión la capacidad predictiva de todas las variables implicadas.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>Una revisión sistemática¹⁰⁴ encontró 17 estudios de pacientes con BA a los que se realizó a todos radiografía (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.</p> <p>La prevalencia de alteraciones en la RX de tórax^{114, 115} varía en función del criterio empleado, oscilando entre 7% y 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</p>

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)¹¹⁵. 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 estudios¹¹⁵⁻¹²¹. 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°C-38,4°C y la SatO₂ por debajo de 92-95%, incrementan el riesgo de tener una RX alterada entre 2 y 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%¹¹⁵. 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^{119, 122}, estancia en UCI o indicación de ventilación mecánica¹²⁵, duración de los síntomas¹¹⁷, mayor uso de antibióticos¹²⁵, mayor estancia hospitalaria^{124, 125} y menor SatO₂¹¹⁹, pero no con riesgo de ingreso en UCI¹²³. 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 ingreso¹¹⁵ o prescripción de antibióticos¹²¹, al margen de su significación clínica.

Lamentablemente no contamos con ensayos clínicos 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%¹²¹ o de la indicación de ingreso del 30%¹¹⁵ fueron beneficiosos para el paciente.

Un estudio no incorporado al anexo D-2 (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 neumonía¹⁴⁴ (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.

Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:

No existe información al respecto.

Estimación del impacto de futuros estudios:

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

Tabla D-4

<p>Objeto de estudio: Precisión, validez y utilidad clínica de la pulsioximetría</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Aunque existe abundante documentación en ECA y estudios observacionales sobre la distribución de la SatO₂ 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^{122, 126, 127} (en pacientes atendidos en urgencias), prolongación de la estancia hospitalaria¹²⁸ o necesidades de oxígeno¹²⁹ (en pacientes ingresados) y su concordancia interobservador o con parámetros clínicos de gravedad¹³⁰. 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 enfermería¹³¹. 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 una¹²⁶ corresponden exclusivamente a pacientes menores de 2 años con BA.</p> <p>Rubin y cols, han evaluado si había correlación entre el tiempo hasta desaturación, tras retirada de oxígeno, y la duración de la oxigenoterapia o estancia hospitalaria¹⁴⁶.</p> <p>Sung y cols 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 oxígeno¹⁴⁷.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Los estudios disponibles no muestran inconsistencias relevantes, aunque son escasos y con metodología variada.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>La medición de la capacidad predictiva de la SatO₂ 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.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>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.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>Aunque existe asociación entre una menor SatO₂ y un mayor riesgo de ingreso^{122, 126, 127}, 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 de 32% y 66,4% y especificidades de 98% y 71%^{122, 126}) como del 90% (sensibilidad 25,9%; especificidad 97,9%¹²⁶). Se ha visto que las cifras de SatO₂ en una primera visita a urgencias no se asocian con riesgo de ingreso en las 96 horas siguientes¹²⁷.</p> <p>Como es lógico, una SatO₂ <90% al ingreso se asocia a mayores necesidades de oxígeno durante el ingreso¹²⁹; sin embargo, esta información tiene escaso rendimiento clínico (sensibilidad y especificidad de 58% y 86%).</p> <p>La SatO₂ 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 gravedad¹³⁰. Este hallazgo sugiere que ambos parámetros miden componentes diferentes de la BA.</p> <p>Se ha estimado que la monitorización de la SatO₂ 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)¹²⁸.</p> <p>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 SatO₂ reduce en 50 minutos la estancia en urgencias sin modificar el riesgo de ingreso¹³¹. En el mismo estudio, observaron que la predicción de hipoxia por parte del personal de enfermería tenía una limitada validez predictiva de encontrar SatO₂<93% (sensibilidad y especificidad de 74% y 44%).</p> <p>Rubin y cols no encontraron correlación entre el tiempo hasta desaturación por debajo de 90%, en una prueba de</p>

retirada de oxígeno, y la duración de la oxigenoterapia o estancia hospitalaria¹⁴⁶; 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 y 35 horas.

Sung y cols 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 oxígeno¹⁴⁷.

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.

Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:

No existe información al respecto.

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 ECA 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.

Tabla D-5

<p>Objeto de estudio: Utilidad de las pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Una revisión sistemática¹⁰⁴ analiza 10 estudios que incluyeron hemograma en todos los pacientes con BA, pero sin aportar información agrupada de interés.</p> <p>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 BA¹³²⁻¹⁴¹, la capacidad predictiva de variables clínicas¹⁴¹ y parámetros analíticos¹⁴² y la utilidad de los cultivos bacterianos en estos pacientes^{133, 143}. 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^{132, 136, 137, 140}. La calidad de los estudios es media, sin utilización de técnicas de enmascaramiento y sólo en unos pocos estudios ajuste multivariante^{133, 137, 143}. 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 (ocho 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.</p> <p>En un estudio no incluido en el anexo D-2, 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 BA¹⁴⁸. Otro estudio ha valorado la validez de procalcitonina, proteína C reactiva y el recuento leucocitario para diferenciar entre BA con VRS positivo y negativo¹⁴⁹.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>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.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>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.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>El reducido número de infecciones bacterianas encontrado podría limitar la potencia de los estudios para detectar factores predictivos de infección.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>El riesgo de infección bacteriana asociada en pacientes con síntomas de BA es en general bajo¹³²⁻¹⁴¹. 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).</p> <p>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^{133, 143}. 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^{133, 143}, 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 hospitalaria¹⁴³.</p> <p>Sólo en tres estudios se han encontrado variables o parámetros clínicos asociados a infección bacteriana, fundamentalmente ITU: la presencia de fiebre¹⁴³, una edad \leq a 28 días¹⁴¹ y la existencia de leucocitosis o</p>

<p>leucopenia en el hemograma¹⁴², 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.</p> <p>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^{132, 136, 137, 140}, con disminución del riesgo entre 2 y 5 veces. No obstante, en este grupo de pacientes, el uso de antibióticos es muy frecuente^{133, 134, 139}, por lo que no está claro el beneficio de esta predicción.</p> <p>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 BA¹⁴⁸. Los puntos de corte de 2 ng/ml para procalcitonina y 65 mg/l para la proteína C reactiva mostraron sensibilidades de 68,6% y 79,1% y especificidades de 79,4% y 67,1%, respectivamente.</p> <p>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 VRS¹⁴⁹, 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.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica</p> <p>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.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>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.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>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.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No existe información al respecto.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>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.</p>

FACTORES PRONÓSTICOS DE GRAVEDAD EN BRONQUIOLITIS AGUDA.

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

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

Los niños de menor edad y los que tienen problemas médicos previos (prematuridad, cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar, etc.) son más susceptibles de tener enfermedad grave y mayor riesgo de ingreso hospitalario o asistencia respiratoria. La identificación de factores de riesgo o marcadores clínicos de gravedad puede resultar útil en la toma de decisiones médicas, fundamentalmente para la indicación o no de ingreso hospitalario, pero también para la selección de pacientes susceptibles de la realización de pruebas diagnósticas o la instauración de procedimientos terapéuticos. En los últimos años, ha surgido un especial interés por identificar factores de riesgo de BA grave, en relación con la disponibilidad de intervenciones preventivas de alto coste (anticuerpos monoclonales frente al VRS), para las que se propone un uso restringido.

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

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

Bases para la toma de decisiones

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

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

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

Mayor interés clínico tendrán los trabajos en los que se evalúa la capacidad predictiva de factores de riesgo o marcadores clínicos de gravedad, de forma aislada o integrados en modelos predictivos, en relación con

eventos relevantes como el ingreso hospitalario, la estancia hospitalaria prolongada, la necesidad de ingreso en UCI o la VM. Estos estudios nos ofrecerán estimadores de validez como la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidades.

En las tablas PN-1 y anexo PN-1 se presenta resumida la evidencia disponible sobre factores pronósticos de gravedad de las BA. En el anexo PN-1 se detallan por separado los resultados resumidos de los trabajos que han analizado casos hospitalizados, de unidades de cuidados intensivos (UCI), atendidos ambulatoriamente o en servicios de urgencias y de estudios de base poblacional o mixtos.

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- La evidencia sobre factores pronósticos procede de 45 estudios: 23 estudios de cohortes prospectivos^{31, 36, 116, 122, 132, 150-167}, 22 retrospectivos^{14, 16, 20, 124, 125, 134, 138, 168-183}, 8 estudios de casos y controles^{79, 83, 123, 184-188}, 2 estudios transversales^{137, 141} y uno ecológico¹⁸⁹. La calidad de los trabajos es de tipo medio-baja, utilizando sólo en 14 estudios estimadores ajustados de efecto^{14, 16, 83, 151, 156, 158, 159, 168, 171, 175, 180, 182, 183, 187}. Aunque la mayoría de las muestras analizadas son de pacientes diagnosticados de BA, en 21 se incluyen IRA de vías bajas o infecciones por VRS sin especificar diagnóstico clínico. No obstante, considerando la edad de los pacientes, los resultados parecen aplicables al conjunto de BA, especialmente a las relacionadas con el VRS. Por otra parte, las muestras de pacientes son suficientemente amplias para ofrecer estimaciones precisas de riesgo, excepto para mortalidad.
- Se han evaluado seis modelos predictivos para distintas medidas de gravedad^{122, 150, 167, 176, 182, 183}: ingreso hospitalario, ingreso en UCI, puntuación elevada en escala clínica y riesgo de apnea. Sólo dos de ellos cuentan con alguna validación externa que ha mostrado una limitada reproducibilidad¹. En conjunto, los modelos evaluados sólo alcanzan aceptables cifras de sensibilidad a expensas de reducciones importantes de especificidad, por lo que, aunque su empleo permite mejorar nuestras estimaciones subjetivas de gravedad, ninguno tiene capacidad predictiva suficiente como para conformar criterios estrictos en la toma de decisiones.
- Para pacientes ingresados, son factores de riesgo claros de ingreso en UCI: la prematuridad^{14, 31, 83, 159, 168, 173, 177, 190} (riesgo 1,6 a 7,5 veces superior), la cardiopatía congénita^{14, 31, 36, 151, 168, 169, 174} (2,7 a 10 veces mayor), la edad al ingreso inferior a 1-3 meses (1,6 a 10 veces mayor), la enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar^{20, 31, 83, 151, 159, 168} (2,3 a 5 veces mayor) y otras enfermedades crónicas^{20, 174, 175, 190} (neuromusculares, anomalías congénitas, inmunodeficiencias, cromosopatías). Para la prematuridad, no puede establecerse con claridad que el riesgo sea totalmente independiente de otros factores relacionados y que aumente al disminuir la edad gestacional¹⁷³. Otros factores de riesgo cuentan con información más limitada^{14, 83, 151, 156-158}. Las mismas variables asociadas a ingreso en UCI están relacionadas con la prolongación de la estancia hospitalaria, puntuaciones altas en escalas clínicas de gravedad, necesidad de oxígeno y asistencia respiratoria.
- Para pacientes ambulatorios o atendidos en servicios de urgencias son marcadores clínicos de riesgo de ingreso hospitalario: el aspecto tóxico¹²², la FR elevada^{122, 167}, la SatO₂ <95%^{122, 167, 185}, la presencia de atelectasia o infiltrado en la RX de tórax^{122, 185}, el trabajo respiratorio^{182, 183}, el grado de hidratación^{182, 183}, la taquicardia^{182, 183} y la fiebre¹⁸⁵. La presencia de estos marcadores incrementan el riesgo de ingreso de forma individual entre 2 y 4 veces; si bien en algún estudio variables como la presencia de fiebre o hallazgos en la RX de tórax se han visto fuertemente asociadas a la decisión de ingreso. También se ha asociado a ingreso hospitalario la edad del paciente^{79, 167, 182-184} (<4-6 meses), la exposición a tabaco¹⁸⁶, el antecedente de atopia familiar¹⁸⁴ y la etiología por VRS¹⁸⁶, aunque estas tres últimas variables pueden mostrar el efecto de otros factores de confusión no controlados.
- Los estudios realizados con pacientes de UCI, han mostrado que los casos con factores de riesgo como la prematuridad o la DBP, sólo representan un pequeño porcentaje del conjunto de pacientes atendidos en UCI. No obstante, ambos factores se asocian a mayor riesgo de VM¹⁸¹ o estancias prolongadas^{125, 180}, fundamentalmente el antecedente de DBP (riesgo 10 veces mayor). Otros indicadores de riesgo a tener en cuenta son la etiología por VRS (probablemente por su asociación con menor edad)¹⁷⁸, la colonización bacteriana traqueal^{164, 180} y la presencia de pausas de apnea¹²⁵, los parámetros ventilatorios^{160, 165} y las RX de tórax patológicas¹²⁵. Las estimaciones de riesgo de mortalidad en estos estudios vienen limitadas por el escaso número de exitus encontrados.
- Los estudios revisados proporcionan estimaciones del riesgo de complicaciones extrapulmonares en la BA^{161, 162, 191-193}, que sólo alcanzan magnitudes relevantes para los pacientes de UCI.
- El riesgo de infección bacteriana asociada a formas febriles de BA parece bajo^{132, 137, 141} y se ha estimado que en lactantes de menos de 3 meses con fiebre, tanto el diagnóstico de BA como la

identificación de VRS disminuyen el riesgo de encontrar una infección bacteriana asociada, cuando a estos pacientes se les hace cribado de infección bacteriana.

Preguntas al panel

PN.1.1.- ¿Qué factores de riesgo se asocian con mayor gravedad?

PN.1.2.- ¿Existe algún modelo predictivo válido de gravedad?

PN.1.3.- ¿Qué factores de riesgo o marcadores clínicos de gravedad deben ser considerados en la decisión de ingreso hospitalario?

PN.1.4.- ¿Qué factores de riesgo o marcadores clínicos de gravedad deben ser considerados en la decisión de ingreso en UCI?

Tabla PN-1

Objeto de estudio: Factores pronósticos de gravedad en bronquiolitis

Volumen de la evidencia:

Se han revisado 31 estudios que analizan pacientes ingresados, 11 estudios pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI), 11 estudios casos atendidos en servicios de urgencias o a nivel ambulatorio y 3 estudios mixtos o de base poblacional. Los diseños predominantes son los estudios de cohortes prospectivos^{31, 36, 116, 122, 132, 150-167} (23) o retrospectivos^{14, 16, 20, 124, 125, 134, 138, 168-183} (22), los estudios de casos y controles^{79, 83, 123, 184-188} (8), los estudios transversales^{137, 141} (2) y ecológicos¹⁸⁹ (1). La calidad predominante es de tipo medio-baja, utilizando estimadores ajustados de efecto sólo en 14 estudios^{14, 16, 83, 151, 156, 158, 159, 168, 171, 175, 180, 182, 183, 187}, algunos de ellos con ajuste incompleto. Los pacientes son en su mayoría niños menores de 2 años, muchos de ellos restringidos a los primeros meses de vida, con diagnósticos de bronquiolitis aguda (BA) en 31 estudios, de cualquier etiología (21 estudios) o sólo los relacionados con el virus respiratorio sincitial (10 estudios), o bien infecciones respiratorias agudas (IRA) de vías bajas (11 estudios; 9 de ellos por VRS); algunos trabajos incluyen infecciones por VRS sin especificar diagnóstico clínico (10 estudios), frecuente en estudio de pacientes ingresados en UCI.

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

Las medidas de efecto más empleadas son el ingreso hospitalario (para pacientes ambulatorios o de urgencias), el ingreso en UCI, la estancia hospitalaria y la saturación (SatO₂) o necesidad de oxígeno (para pacientes ingresados). Otras medidas utilizadas han sido la aparición de apneas, otras complicaciones y escalas clínicas de gravedad. Para pacientes de UCI, la necesidad o duración de la ventilación mecánica (VM), la estancia en UCI y la mortalidad. Algunos trabajos han evaluado el riesgo de infección bacteriana asociado a formas de BA febriles^{132, 137, 141}.

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

Un trabajo ha realizado una revisión sistemática de modelos predictivos de gravedad publicados y los ha tratado de validar en una cohorte de pacientes ingresados con IRA baja por VRS¹⁵⁰. Otra revisión sistemática cualitativa describe la frecuencia de complicaciones extrapulmonares en pacientes con BA¹⁹¹, y dos estudios evalúan el riesgo de crisis convulsivas y otras encefalopatías en niños ingresados por BA por VRS^{192, 193}.

Consistencia entre estudios:

Algunos factores de riesgo se muestran asociados a gravedad en la mayoría de los trabajos analizados, principalmente prematuridad, cardiopatía congénita, enfermedad crónica previa (sobre todo EPC o DBP) y edad menor de 3-6 meses, aunque las diferencias metodológicas y en el análisis originan que las estimaciones de riesgo sean cuantitativamente heterogéneas. Ello se debe a que los trabajos emplean muestras de pacientes diferentes, con distintos riesgos basales (p.e. el riesgo de ingreso en UCI entre pacientes hospitalizados varía entre estudios desde un 3 a un 19%) con procedimientos de análisis diferentes (inclusión o no de determinadas variables) y empleando criterios variados en la definición de las variables (p.e. distintos puntos de corte para edad o grado de prematuridad). Así, observamos que variables de riesgo como la prematuridad, pueden quedar confundidas bajo el peso de otros factores asociados como la EPC o la edad baja al diagnóstico.

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

Estimación de sesgos:

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

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

Precisión de las estimaciones:

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

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:

Una revisión sistemática antigua buscó **modelos predictivos de gravedad** publicados¹⁵⁰, encontrando dos modelos predictivos, el de Green (que incluye SatO₂ y edad) para ingreso en UCI, y el de McConochie (que incluye subtipo de VRS, edad <3 meses, factores de riesgo y prematuridad) para alta puntuación en una escala combinada de gravedad; asimismo, identificó cuatro variables con capacidad predictiva independiente de ingreso en UCI (prematuridad y cardiopatía) o de estancia prolongada (edad ≤4 meses y factores de riesgo). Estas variables y modelos predictivos los trataron de validar en una cohorte de pacientes ingresados con IRA baja por VRS, encontrando una limitada capacidad predictiva. El modelo de Green mostró una sensibilidad y especificidad de 98% y 47%, mientras que el de McConochie una sensibilidad de 77% y especificidad de 76%. Con las variables individuales se obtuvieron peores estimadores de validez.

Otros cuatro estudios han estimado la validez de distintas variables o modelos predictivos^{122, 167, 176, 182, 183}. Una serie de criterios de riesgo de apnea (edad menor de 1 mes o <48 semanas postgestacional en pretérminos y/o la observación de apneas antes del ingreso) mostraron una alta sensibilidad (100%) para la aparición de apneas durante el ingreso, aunque con una especificidad del 64%¹⁷⁶. Para pacientes atendidos en urgencias, se ha evaluado en tres estudios^{122, 167, 182, 183} la validez de otros tantos modelos predictivos de ingreso hospitalario, dos de ellos con ajuste multivariante^{122, 182, 183}. Las variables incluidas en los modelos fueron: edad (<3 o 6 meses) y prematuridad (<34 semanas), como factores de riesgo, y aspecto tóxico, taquipnea (>45 ó >70), SatO₂ <95%, deshidratación, taquicardia, y presencia de atelectasia en la RX de tórax, como marcadores de gravedad, con estimadores de riesgo individuales, riesgo relativos (RR) u odds ratio (OR) entre 2 y 4,75. Globalmente los modelos tenían sensibilidades entre 76% y 91% y especificidades entre 60% y 91% (cocientes de probabilidades positivos entre 2,28 y 9,56 y negativos entre 0,15 y 0,26). La traducción a la toma de decisiones de estos indicadores de validez supone que si bien estas variables permiten mejorar nuestras estimaciones subjetivas de gravedad, ninguna de ellas tiene capacidad predictiva suficiente como para conformar criterios estrictos de ingreso.

Para la predicción de ingreso en UCI de pacientes hospitalizados, se ha estimado que los **prematuros**^{14, 31, 83, 159, 168, 173, 177, 190} tienen un riesgo (RR u OR) entre 1,6 y 7,5 veces superior. No obstante, de la información disponible no puede extraerse que dicho riesgo sea totalmente independiente de otros factores y que aumente al disminuir la edad gestacional¹⁷³. También se ha observado un efecto significativo de la prematuridad sobre la estancia hospitalaria^{14, 124, 168, 175, 177, 194}, con OR ajustadas para ingresos prolongados en torno a 2,5 y diferencias de medias entre 0,15 y 4 días.

La **cardiopatía** congénita también constituye un factor de riesgo observado en diversos estudios^{14, 31, 36, 151, 168, 169, 174}, aunque existe una gran variabilidad en las estimaciones de riesgo, tanto para el ingreso en UCI (riesgo entre 2,7 y 10 veces mayor), como para la estancia hospitalaria prolongada (riesgo entre 4 y 8 veces mayor), los días de estancia y la necesidad de oxígeno. La información

disponible en los estudios revisados no permite diferenciar el riesgo global del de las cardiopatías hemodinámicamente significativas.

Las BA que tienen lugar en los primeros meses de vida presentan también mayor riesgo de ingreso en UCI o estancia hospitalaria prolongada^{14, 31, 83, 124, 151, 169, 170, 173, 177, 190}; sin embargo resulta arriesgado resumir el riesgo asociado (de 1,6 a 10 veces mayor), ya que los distintos estudios han utilizado puntos de corte de edad diferentes (de 1 a 6 meses) o calculado el riesgo atribuible por días, semanas o meses. Parece asumible que una **edad menor de 6 semanas o 3 meses** es un claro factor de riesgo de gravedad.

Otros factores como la presencia de una **enfermedad pulmonar crónica** o displasia broncopulmonar^{20, 31, 83, 151, 159, 168} también se asocian a riesgo elevado de ingreso en UCI, necesidad de VM o estancia prolongada (entre 2,3 y 5 veces mayor). **Otras enfermedades crónicas**^{20, 174, 175, 190} (neuromusculares, cromosomopatías, inmunodeficiencias, anomalías congénitas), la raza (india vs otras¹⁵¹, blanca vs otras¹⁵⁶), el antecedente de VM neonatal¹⁴, la lactancia materna durante menos de 4 meses¹⁵⁸ y la coinfección vírica⁸³. En dos estudios la exposición a **tabaco** se ha asociado a menor SatO₂ y mayor puntuación en escalas clínicas de gravedad^{157, 158}.

La evidencia disponible sobre el papel de los **marcadores clínicos de gravedad** procede sobre todo de estudios en pacientes atendidos en urgencias, en relación al **riesgo de ingreso**, y, en menor grado, de estudios con casos hospitalizados en relación a duración de la estancia o escalas clínicas de gravedad. Así, son marcadores de riesgo de ingreso hospitalario, estancia hospitalaria prolongada o puntuaciones clínicas de mayor gravedad: el aspecto tóxico¹²², la FR elevada^{122, 167}, la SatO₂ <95%^{122, 167, 185}, la presencia de atelectasia o infiltrado en la RX de tórax^{122, 185}, el trabajo respiratorio^{182, 183}, el grado de hidratación^{182, 183}, la taquicardia^{182, 183} y la fiebre¹⁸⁵. La presencia de estos marcadores incrementan el riesgo de ingreso de forma individual entre 2 y 4 veces; si bien en algún estudio variables como la presencia de fiebre o hallazgos en la RX de tórax se han visto fuertemente asociadas a la decisión de ingreso. También se ha asociado a ingreso hospitalario la edad del paciente^{79, 167, 182-184} (<4-6 meses), la exposición a tabaco¹⁸⁶, el antecedente de atopia familiar¹⁸⁴ y la etiología por VRS¹⁸⁶, aunque estas tres últimas variables pueden mostrar el efecto de otros factores de confusión no controlados. En estudios con pacientes hospitalizados la estancia y mayores puntuaciones en las escalas de gravedad se han asociado a la SatO₂ al ingreso, el trabajo respiratorio, los vómitos, el rechazo de tomas, la presencia de infiltrados en la RX de tórax y la fiebre,^{16, 116, 124, 151, 155, 175}.

Los estudios realizados con **pacientes de UCI**, han mostrado que los casos con factores de riesgo como la prematuridad o la DBP, sólo representan un pequeño porcentaje del conjunto de pacientes atendidos en UCI. No obstante, ambos factores se asocian a mayor riesgo de VM¹⁸¹ o estancias prolongadas^{125, 180}, fundamentalmente el antecedente de DBP (riesgo 10 veces mayor). Otros indicadores de riesgo a tener en cuenta son la etiología por VRS (probablemente por su asociación con menor edad)¹⁷⁸, la colonización bacteriana traqueal^{164, 180} y la presencia de pausas de apnea¹²⁵, los parámetros ventilatorios^{160, 165} y las RX de tórax patológicas¹²⁵. Las estimaciones de riesgo de mortalidad en estos estudios vienen limitadas por el escaso número de exitus encontrados.

Se han documentado frecuencias de **complicaciones extrapulmonares** en pacientes con BA¹⁹¹, destacando problemas cardíacos: miocarditis (35-54% de lactantes ventilados), arritmias-bloqueo cardíaco, taquicardia auricular, supraventricular y ventricular, flutter auricular, fibrilación ventricular y taponamiento cardíaco; neurológicos: apneas centrales (16-21% de los ingresos), convulsiones generalizadas y parciales, status epiléptico y letargia; endocrino-metabólicos: hiponatremia (33% de ingresados en UCI), aumento de transaminasas (en el 80% de las cardiopatías congénitas y 46-49% de los lactantes ventilados) y síndrome de Reye. Se ha estimado un riesgo de crisis convulsivas en un intervalo entre 0,7 y 1,8%^{192, 193}. En pacientes ingresados en UCI el hallazgo de hiponatremia se asocia a riesgo de crisis convulsivas¹⁶¹ y el nivel de transaminasas a mayor gravedad¹⁶².

El riesgo de infección bacteriana asociada a formas febriles de BA parece bajo^{132, 137, 141}, habiéndose estimado que en lactantes de menos de 3 meses con fiebre, tanto el diagnóstico de BA como la identificación de VRS disminuyen el riesgo de encontrar una infección bacteriana asociada, cuando a estos pacientes se les hacía cribado de infección bacteriana.

Finalmente, se han realizado estimaciones de mortalidad asociada a BA en estudios de base poblacional, encontrando diferencias asociadas a la prematuridad y a variables relacionadas con factores socioeconómicos, que carecen de interés clínico^{187, 189}.

Grado de relación con la pregunta clínica:

Podemos considerar que la evidencia existente es indirecta, debido fundamentalmente a la falta de enmascaramiento en la valoración de los factores de riesgo, la frecuente ausencia de control multivariante y la limitada correlación clínica de algunas medidas de efecto. Si bien existen algunas medidas de efecto que pueden ser consideradas robustas, como la necesidad de VM, otras variables como la decisión de ingreso o la prolongación de la estancia hospitalaria encierran cierto grado de

subjetividad y variabilidad, pudiendo no reflejarse en beneficios claros para el paciente.
Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: Podemos considerar que los pacientes atendidos en nuestro medio son similares a los incluidos en los estudios publicados, de hecho algunos de ellos han sido realizados en España, en centros de diferente nivel asistencial. De igual manera, la medición de los factores de riesgo y marcadores de gravedad evaluados parecen reproducibles y aplicables en nuestro entorno. No obstante, existen algunas dudas sobre si algunas de las medidas de efecto consideradas (ingreso o estancia hospitalaria) son trasladables de unos sistemas sanitarios a otros o incluso entre centros del mismo sistema.
Balance riesgo-beneficio-coste: No existe información sobre la relación coste-beneficio de la consideración de los factores de riesgo o marcadores de gravedad encontrados.
Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes: No existe información disponible.
Estimación del impacto de futuros estudios: Considerando las limitaciones metodológicas planteadas y especialmente la variabilidad en la toma de decisiones entre sistemas o centros sanitarios, parecen necesarios más estudios epidemiológicos en nuestro medio que evalúen los factores pronósticos encontrados con ajuste multivariante, considerando variables robustas de efecto y el potencial beneficio para los pacientes. Interesa especialmente diseñar y validar modelos predictivos que incluyan las principales variables identificadas y evaluar mediante estudios experimentales el impacto de su implantación.

ESCALAS DE VALORACIÓN DE SÍNTOMAS O GRAVEDAD

En el manejo de los niños con bronquiolitis aguda (BA), los pacientes pueden ser evaluados en numerosas ocasiones por diferente personal y en entornos asistenciales distintos. Cada evaluador puede dedicar más o menos atención a distintos aspectos del examen clínico y valorar en mayor o menor grado su contribución al estado del paciente. La utilización de herramientas estandarizadas de valoración podría mejorar los cuidados del paciente, al homogeneizar los criterios a emplear en la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas, como la indicación de exploraciones complementarias, el inicio, modificación o retirada de tratamientos, la decisión de ingreso o alta hospitalaria, etc.

Para ello necesitamos escalas de valoración de síntomas o signos que sean válidas y reproducibles, e idealmente que hayan demostrado su impacto en la práctica clínica diaria. A la hora de seleccionar e implantar una escala clínica debe perfilarse el objetivo de la misma, si se quiere simplemente medir el grado de afectación de los pacientes o emitir juicios pronósticos, o bien se pretende discriminar los casos que son candidatos a intervenciones diagnósticas o terapéuticas. Además, debe establecerse el espectro de pacientes o ámbito asistencial de aplicación: pacientes leves (atendidos ambulatoriamente), moderados (hospitalizados) o graves (con asistencia respiratoria intensiva). Por último, en función del escenario elegido se podrá juzgar la factibilidad de su aplicación.

Bases para la toma de decisiones

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

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

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

En las tablas PN-2 y anexo PN-2 se presenta la tabla simplificada de evidencias sobre escalas de valoración de síntomas o gravedad aplicables a pacientes con BA.

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- La evidencia disponible procede de seis estudios¹⁹⁵⁻²⁰⁰ que analizan la concordancia interobservador o test-retest de diversas escalas de puntuación de síntomas o signos o de sus componentes por separado, en muestras de pacientes con BA, IRA baja por VRS o sibilantes del lactante. En tres de estos estudios se analiza, además, la correlación de las escalas con la respuesta a broncodilatadores o la frecuencia de su uso^{195, 196, 200}. La calidad de los estudios queda limitada por sus escasos tamaños muestrales y la inclusión de pacientes sin diagnóstico de BA (cuadros de sibilantes recurrentes), o con formas clínicas graves. No hemos encontrado estudios de evaluación de herramientas inicialmente descritas para pacientes con asma²⁰¹, que son frecuentemente empleadas en BA²⁰¹⁻²⁰³. No contamos con estudios que hayan demostrado la eficacia o impacto clínico del uso de estas escalas.
- La concordancia interobservador que reflejan las escalas evaluadas en conjunto puede catalogarse de “buena” (índices Kappa entre 0,60 y 0,80). Analizando por separado los principales componentes de estas escalas (sibilantes y retracciones torácicas) observamos que la concordancia desciende a moderada (índices Kappa entre 0,40 y 0,60) o incluso baja (índice Kappa entre 0,20 y 0,40), y es más alta para los sibilantes que para las retracciones torácicas^{195, 198, 199}. La concordancia de estos parámetros podría verse influida por el nivel de detalle con que se interprete, aunque las diferencias entre estudios pueden deberse a la escasa precisión de sus resultados.
- También se han evaluado los siguientes componentes de escalas: signos de disnea^{199, 200} (rechazo de tomas, no vocalización, agitación-somnolencia-confusión), ruidos inspiratorios²⁰¹, tos diurna o

nocturna²⁰⁰, frecuencia respiratoria^{195-197, 199}, frecuencia cardíaca¹⁹⁸, cianosis²⁰¹, edad¹⁹⁸ y deshidratación¹⁹⁸. Otros síntomas o signos evaluados de forma aislada han sido el antecedente de apneas¹⁹⁷ y la auscultación de crepitantes¹⁹⁸. Todos estos síntomas o signos han mostrado por separado índices de concordancia de moderados a buenos con alguna excepción¹⁹⁸.

- La escala RDAI (Respiratory Distress Assessment Instrument), que recoge distintos grados de sibilantes y retracciones, una de las más empleadas en ensayos clínicos, ha reflejado índices de concordancia muy buenos (Kappa 0,90 y 0,94)^{195, 196}. No obstante, aunque parece correlacionarse con la respuesta a tratamientos, no necesariamente refleja cambios en otros parámetros de interés clínico como la frecuencia respiratoria o la saturación de oxígeno¹⁹⁶. Por lo que dichas variables deberían controlarse de forma independiente o en combinación con las anteriores.
- Las escalas de Liu¹⁹⁹ y Walsh¹⁹⁸ han presentado concordancias buenas (Kappa 0,64 y 0,68), aunque la de Walsh resulta compleja por requerir cálculos matemáticos. Un diario de síntomas²⁰⁰, diseñado para el seguimiento de pacientes con BA, parece tener una buena consistencia interna y una buena reproducibilidad (correlación test-retest 0,71), pero una moderada correlación con la frecuencia de uso de broncodilatadores o la estimación de días libres de síntomas.
- La escala de Wood-Downes²⁰¹, diseñada inicialmente para predecir el fallo respiratorio en pacientes con status asmático, y que es frecuentemente empleada en su versión original o en versiones adaptadas²⁰³, tiene una correlación buena (0,69) con la PaCO₂ y moderada con la PaO₂ (0,44).
- Otras escalas empleadas en nuestro medio incorporan variables que forman parte de las escalas previas, además de incluir mediciones de la saturación de oxígeno o parámetros de la gasometría^{16, 122, 124, 141, 154, 155, 158, 185}.

Preguntas al panel

PN.2.1.- ¿Existe alguna escala válida y precisa para la valoración de síntomas o gravedad de BA?

PN.2.2.- ¿Qué síntomas o signos deben incluirse en la valoración de la gravedad de la BA? y ¿qué peso debe tener cada uno de ellos?

Tabla PN-2

<p>Objeto de estudio: Escalas de valoración de síntomas o gravedad</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>En seis estudios se analiza la concordancia interobservador o test-retest de diversas escalas de puntuación de síntomas o signos o de sus componentes por separado, en muestras de pacientes con BA, IRA baja por VRS o sibilantes del lactante¹⁹⁵⁻²⁰⁰. En tres de estos estudios se analiza además la correlación de las escalas con la respuesta a broncodilatadores o la frecuencia de su uso^{195, 196, 200}. La calidad de los estudios queda limitada fundamentalmente por sus escasos tamaños muestrales. Aunque el diseño epidemiológico es variado (ensayos clínicos, estudios de cohortes y transversales), los análisis de concordancia se limitan a mediciones repetidas de carácter transversal.</p> <p>No hemos encontrado estudios de evaluación de herramientas inicialmente descritas para pacientes con asma, que son frecuentemente empleadas en BA²⁰¹⁻²⁰³. En el estudio original de la escala de Woods-Downes se evaluó su correlación con parámetros gasométricos de compromiso respiratorio²⁰¹.</p> <p>Algunas de estas escalas y otras empleadas en nuestro medio han sido utilizadas como medidas de efecto en estudios sobre factores pronósticos de BA (ver tablas correspondientes)^{16, 122, 124, 141, 154, 155, 158, 185}, ofreciendo, algunos de los trabajos, información sobre diferencias de puntuación entre pacientes ingresados y ambulatorios o entre pacientes con estancias cortas o prolongadas^{122, 124, 185}.</p> <p>No contamos con estudios que hayan demostrado la eficacia o impacto clínico del uso de estas escalas en pacientes con BA.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Los componentes de las escalas varían entre estudios. Los más habituales la presencia de sibilantes, retracciones torácicas o tiraje; otros componentes habituales son: los signos de disnea, los ruidos inspiratorios, la tos diurna o nocturna, la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca, la cianosis, la edad y los signos de deshidratación. Otros síntomas o signos evaluados de forma aislada han sido el antecedente de apneas y la auscultación de crepitantes. Con respecto a variables incorporadas a otras escalas empleadas en nuestro medio, además de las anteriormente mencionada se han incluido la entrada de aire, el aleteo, la saturación de oxígeno y parámetros de la gasometría^{16, 124, 141, 154, 155}.</p> <p>Las estimaciones de concordancia de los sibilantes o retracciones son algo heterogéneas, lo que podría deberse a la diferencia de criterios en la interpretación de dichas variables. Así, mientras que en la escala RDAI las retracciones se desglosan en un intervalo de 0 a 9 puntos^{195, 196}, en otras escalas adoptan categorías exclusivamente dicotómicas¹⁹⁸.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>La mayoría de los trabajos no refieren mecanismos de enmascaramiento en las mediciones repetidas de los parámetros incluidos en las escalas, lo que podría haber influido en los resultados. La inclusión en algunos trabajos de pacientes sin diagnóstico de BA (cuadros de sibilantes recurrentes) o con formas clínicas más graves, puede comprometer la aplicabilidad de los resultados.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>La precisión de las estimaciones de concordancia o correlación resulta escasa en relación al reducido tamaño de las muestras en las que se han evaluado.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>La concordancia interobservador que reflejan las escalas evaluadas en conjunto puede catalogarse de "buena" (índices Kappa entre 0,60 y 0,80).</p> <p>Analizando por separado los principales componentes de estas escalas, sibilantes y retracciones torácicas, observamos que la concordancia desciende a moderada (índices Kappa entre 0,40 y 0,60) o incluso baja (índice Kappa entre 0,20 y 0,40), siendo más alta para los sibilantes^{195, 199} que para las retracciones torácicas, con alguna excepción¹⁹⁸. Es posible que la concordancia de estos parámetros varíe en función del nivel de detalle de los criterios de interpretación, aunque las diferencias</p>

observadas entre los estudios podrían explicarse por la escasa precisión de sus resultados.

También se han evaluado los siguientes componentes de escalas: signos de disnea^{199, 200} (rechazo de tomas, no vocalización, agitación-somnolencia-confusión), ruidos inspiratorios²⁰¹, tos diurna o nocturna²⁰⁰, frecuencia respiratoria^{195-197, 199}, frecuencia cardíaca¹⁹⁸, cianosis²⁰¹, edad¹⁹⁸ y deshidratación¹⁹⁸. Otros síntomas o signos evaluados de forma aislada han sido el antecedente de apneas¹⁹⁷ y la auscultación de crepitantes¹⁹⁸. Todos estos síntomas o signos han mostrado por separado índices de concordancia de moderados a buenos con alguna excepción¹⁹⁸.

La escala RDAI (Respiratory Distress Assessment Instrument), que recoge distintos grados de sibilantes y retracciones, una de las más empleadas en ensayos clínicos, ha reflejado índices de concordancia muy buenos (Kappa 0,90 y 0,94)^{195, 196}. No obstante, aunque parece correlacionarse con la respuesta a tratamientos, no necesariamente refleja cambios en otros parámetros de interés clínico como la frecuencia respiratoria o la saturación de oxígeno¹⁹⁶. Por ello, dichas variables deberían controlarse de forma independiente o en combinación con las anteriores. Si se analizan los ensayos clínicos que han utilizan esta escala (ver tabla correspondiente), no sorprende encontrar discordancias entre los resultados medidos con el RDAI y los medidos con otros parámetros o eventos de interés clínico (ingresos, complicaciones, etc.).

Las escalas de Liu¹⁹⁹ y Walsh¹⁹⁸ han presentado concordancias buenas (Kappa 0,64 y 0,68), aunque la de Walsh resulta compleja por requerir cálculos matemáticos. Un diario de síntomas²⁰⁰, diseñado para el seguimiento de pacientes con BA, parece tener una buena consistencia interna y una buena reproducibilidad (correlación test-retest 0,71), pero una moderada correlación con la frecuencia de uso de broncodilatadores o la estimación de días libres de síntomas.

La escala de Wood-Downes²⁰¹, diseñada inicialmente para predecir el fallo respiratorio en pacientes con status asmático, y que es frecuentemente empleada en su versión original o en versiones adaptadas²⁰³, tiene una correlación buena (0,69) con la PaCO₂ y moderada con la PaO₂ (0,44).

Las puntuaciones de otras escalas empleadas en estudios de factores pronósticos de gravedad (ver tablas correspondientes) varían significativamente entre los pacientes ingresados y ambulatorios y entre los pacientes con estancias cortas o prolongadas^{122, 124, 185}, aunque los resultados ofrecidos no permiten juzgar su validez. No obstante, la mayoría de las variables incluidas en dichas escalas forman parte de las escalas clásicas.

Grado de relación con la pregunta clínica:

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

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:

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

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

Balance riesgo-beneficio-coste:

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

Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:

No existe información al respecto.

Estimación del impacto de futuros estudios:

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

RIESGO DE ASMA POSTBRONQUIOLITIS

La bronquiolitis aguda (BA) es la principal causa de ingreso por infección respiratoria aguda (IRA) de vías bajas en el niño menor de 2 años. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el agente causal dominante, aunque otros virus están también implicados. 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, aunque sólo una parte de ellos presentan síntomas de BA. La mayoría de los casos son autolimitados, persistiendo los síntomas entre tres y siete días, pudiendo ser manejados en su domicilio con medidas sintomáticas. El ingreso hospitalario, suele estar motivado por la necesidad de recibir cuidados como la administración de oxígeno suplementario, la aspiración de secreciones o la alimentación enteral o parenteral. Se estima que entre el 1% y el 3,5% de los niños precisan ingreso por una BA en los dos primeros años de vida, representando sólo entre una cuarta y una décima parte del total de BA.

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

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

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

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

Bases para la toma de decisiones:

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

Para establecer si la BA es un factor de riesgo independiente de asma o sibilantes recurrentes, se requieren estudios de cohortes amplias de recién nacidos, en los que se valore el riesgo basal y el atribuible a la aparición de una BA. En estos estudios se deberían emplear criterios explícitos y válidos de BA, seguimientos prolongados y completos y medidas de efecto que valoren el riesgo de asma de forma independiente, adecuada y precisa. Puede considerarse también la información de cohortes de pacientes

expuestos a BA que se comparen con pacientes no expuestos, en los que se pueda controlar y ajustar la influencia de otras covariables de riesgo de asma.

En la tabla PN-3 se presenta resumida la evidencia disponible sobre frecuencia y factores de riesgo de asma postbronquiolitis. En el anexo PN-3 se presenta la tabla simplificada de los resultados de estudios sobre frecuencia de asma postbronquiolitis. En el anexo PN-4 se muestra la tabla simplificada con los resultados de los estudios que han evaluado factores de riesgo de asma postbronquiolitis.

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Treinta y dos estudios de cohortes prospectivos^{67, 204-234} y 11 retrospectivos²³⁵⁻²⁴⁵ han estimado la frecuencia de sibilantes recurrentes o asma en pacientes con antecedente de ingreso por BA o IRA baja. Sólo en cuatro estudios la exposición de riesgo comprendía episodios sin hospitalización^{222, 233, 235, 245}. En la mayoría de los trabajos los pacientes eran niños menores de 1 o 2 años sin criterios de inclusión de riesgo, en uno eran niños prematuros²²⁶ y en otro hijos de padres atópicos²²². En 20 trabajos las muestras incluían una selección de casos por VRS^{206-208, 211, 216, 218, 221, 224, 226-232, 234, 237, 238, 241, 244}, y en otros dos estudios BA por metapneumovirus²⁴⁰ u otros virus²¹⁹. Sólo excepcionalmente se especificó que los ingresos fueron por primeros episodios de sibilantes^{205, 235}. Los tamaños muestrales eran la mayoría inferiores a 100 casos, con alguna excepción^{204, 207, 214, 215, 217, 221, 226, 234, 237, 241}; las muestras eran especialmente cortas en las cohortes con largos seguimientos. La calidad metodológica es media-baja, presentando importantes pérdidas en el seguimiento. En 10 trabajos el seguimiento se limita a 1-2 años tras el ingreso por BA o IRA^{67, 204, 206, 208, 226, 227, 232, 234, 235, 244} en cinco hasta los 3-4 años^{207, 211, 221, 223, 231} en 20 entre los 5 y 10 años^{211, 213-218, 222, 224, 228, 230, 231, 233, 236-241, 245} en seis entre los 10 y 14 años^{205, 209, 210, 221, 229, 233} y en cinco hasta edades posteriores^{212, 219, 225, 242, 243}. Las medidas de efecto más habituales han sido los sibilantes recurrentes y el asma; en ocasiones se detallaba por separado el antecedente de sibilantes en algún momento o formas activas (presencia de episodios en el último año); algunos estudios requerían el diagnóstico médico, mientras que en otros se recurría a criterios operativos a partir de lo declarado por los padres. Algunos trabajos consideraron la tendencia de los sibilantes en distintos momentos de la infancia^{211, 221, 231, 233}.
- La frecuencia de sibilantes observada en los distintos trabajos es muy heterogénea, incluso al agruparlos por edad de seguimiento. La frecuencia mediana de sibilantes recurrentes a 1-2 años de un ingreso por BA o IRA de vías bajas es del 44%, a los 3-4 años del 57%, a los 5-10 años del 34% y a los 10-15 años del 22%. Por encima de los 15 años la frecuencia mediana es del 27%, aunque está basada en pocos trabajos y con escaso tamaño muestral. Las medianas para las estimaciones de frecuencia correspondientes a casos con VRS sólo son discretamente superiores (medianas un 4% superiores) a las de BA o IRA bajas en general. Las frecuencias basadas en el diagnóstico de asma resultan globalmente un 10% inferiores a las de sibilantes recurrentes (medianas de 29 y 39%). La frecuencia observada en BA es mayor que la de las IRA bajas en general (17% superior), aunque esta diferencia parece debida al predominio de cohortes de BA en los estudios con seguimiento más corto. La gran heterogeneidad existente impide realizar estimaciones agrupadas por grupos de edad y medidas de efecto, no obstante, puede considerarse que el riesgo es más alto en los primeros años de vida, reduciéndose al aumentar la edad.
- En 33 estudios de cohortes prospectivos^{204-206, 208, 209, 211-215, 217-223, 226-231, 233, 234, 246-253} en nueve de cohortes retrospectivos^{235-240, 242-244} y en dos de casos y controles^{241, 254}, se ha analizado si el ingreso por BA o IRA baja era un factor de riesgo de sibilantes recurrentes o asma, y/o cuales eran los cofactores asociados a dicho riesgo. Las muestras estaban constituidas por pacientes con ingreso por BA o IRA baja, excepcionalmente por pacientes no ingresados^{222, 233, 235, 248, 250, 254}, que se comparaban con cohortes de niños no expuestos, procedentes de consultorios, registros hospitalarios, escolares o poblacionales. En algunos estudios no existía cohorte no expuesta, analizándose el riesgo en función de otras covariables asociadas^{209, 213, 219, 220, 223, 235, 236, 238, 248, 251, 252}. Las características metodológicas de los estudios son similares a las mencionadas anteriormente para los estudios de riesgo de asma, ya que muchos son comunes. No se ha realizado enmascaramiento en la valoración del efecto y, aunque en 20 estudios se ha realizado ajuste multivariante^{204, 212, 213, 217-219, 222, 223, 227-229, 233, 236, 237, 240, 241, 248, 250, 251, 253}, el control ha sido en algunos de ellos incompleto o incorrecto. Las series con seguimientos más prolongados son muy reducidas y con alto riesgo de sesgos de selección o pérdidas.
- El ingreso por BA o IRA baja parece ser un factor de riesgo de sibilantes recurrentes en la primera infancia. Los estudios con seguimiento a 1-2 años del ingreso^{204, 211, 227, 244} encuentran riesgos significativos (RR u OR) entre 3,4 y 13,4. A los 3-4 años^{231, 250} el riesgo se mantiene en cifras entre 3 y 11,6. A los 5-10 años^{214, 215, 217, 221, 222, 233, 254} encontramos un menor riesgo, no siempre significativo^{211, 221, 231} entre 0,9 y 5,8; no obstante, en tres trabajos^{218, 228, 239} se han observado cifras de OR mucho más altas (entre 10 y 25,2), aunque existen dudas sobre la validez del riesgo de asma en las cohortes no

expuestas (sorprendentemente bajas). En un amplio estudio de cohortes con ajuste multivariante, se ha observado que el riesgo significativo existente hasta los 6 años (OR entre 3,2 y 4,3) descendía a los 13 años (OR 1,4), dejando de ser significativo²³³. No obstante algún otro trabajo ha encontrado riesgos significativos a esta edad²²⁹. A edades posteriores encontramos cifras similares, con resultados significativos en dos trabajos sin ajuste multivariante^{242, 243} y no significativos en otro con ajuste²¹².

- De las covariables relacionadas se ha encontrado asociación entre sibilantes recurrentes o asma y la proteína catiónica del eosinófilo^{208, 252}, la eosinofilia^{209, 213, 236, 238, 251}, la edad >12 meses²²³, la dermatitis atópica^{213, 223}, la rinitis alérgica^{209, 213}, el prick test positivo^{213, 223, 237}, la IgE elevada²¹³, el asma familiar^{236, 248}, ciertas citoquinas^{206, 208, 220}, madre fumadora en el embarazo o primera infancia o fumadores en el domicilio^{220, 227, 237}, el ingreso hospitalario^{235, 248}, el sexo masculino^{235, 237}, y una lactancia materna <3 meses²³⁷. Las medidas de riesgo encontradas para cada variable son heterogéneas y su magnitud no permite establecer una predicción del riesgo de asma en pacientes concretos. De hecho, las estimaciones de validez predictiva encontradas para la eosinofilia^{236, 238} y para la proteína catiónica del eosinófilo²⁵² resultan poco útiles.
- El hallazgo de VRS en BA o IRA baja se ha asociado a menor riesgo de asma^{213, 219, 223, 235}, aunque en un estudio con seguimiento de un año se encontró la asociación inversa²⁴⁸. Esta asociación puede ser el resultado de algún sesgo de selección por tener lugar los casos con VRS en niños más pequeños y los debidos a otros virus en niños más mayores, entre los que es más frecuente que se incluyan los episodios de broncoespasmo en pacientes predispuestos. Se ha documentado en BA por metapneumovirus un riesgo similar o superior al observado en las BA debidas a otros virus²⁴⁰.
- En los estudios revisados existe, en general, un alto riesgo de sesgos de selección, confusión y clasificación. La evidencia disponible puede ser considerada indirecta fundamentalmente por las limitaciones del factor de exposición considerado (ingreso por BA o IRA baja), que no permite diferenciar el riesgo preexistente (que puede favorecer el ingreso) del atribuible al episodio infeccioso (formas graves de la enfermedad), aunque se recurra a ajuste multivariante. Asimismo, resulta complejo valorar la importancia clínica de las medidas de efecto consideradas por la frecuente valoración subjetiva de los síntomas, la ausencia de medición del grado de afectación de los pacientes y el empleo de criterios poco definidos o heterogéneos de asma.
- Existen dudas sobre la representatividad de las muestras de pacientes incluidos en los estudios y su aplicabilidad al conjunto de BA, por haber muchos trabajos que recogen distintas IRA de vías bajas (incluyendo neumonías y bronquitis) o infecciones por VRS (sin perfil clínico definido), en ocasiones con sibilantes previos. Por otra parte, no está claro si la evidencia disponible es aplicable a las BA atendidas en el medio extrahospitalario.

Preguntas al panel:

P.3.1.- ¿Es la BA un factor de riesgo independiente de asma?

Tabla PN-3

Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis.

Volumen de la evidencia:

Treinta y dos estudios de cohortes prospectivos^{67, 204-234} y 11 retrospectivos²³⁵⁻²⁴⁵ han estimado la frecuencia de sibilantes recurrentes o asma en pacientes con antecedente de ingreso por BA o IRA baja. Sólo en cuatro estudios la exposición de riesgo comprendía episodios sin hospitalización^{222, 233, 235, 245}. En la mayoría de los trabajos los pacientes eran niños menores de 1 o 2 años sin criterios de inclusión de riesgo, en uno eran niños prematuros²²⁶ y en otro hijos de padres atópicos²²². En 20 trabajos las muestras incluían una selección de casos por VRS^{206-208, 211, 216, 218, 221, 224, 226-232, 234, 237, 238, 241, 244}, y en otros dos estudios BA por metapneumovirus²⁴⁰ u otros virus²¹⁹. Sólo excepcionalmente se especificó que los ingresos fueron por primeros episodios de sibilantes^{205, 235}. Los tamaños muestrales eran la mayoría inferiores a 100 casos, con alguna excepción^{204, 207, 214, 215, 217, 221, 226, 234, 237, 241}, las muestras eran especialmente cortas en las cohortes con largos seguimientos. La calidad metodológica es media-baja, presentando importantes pérdidas en el seguimiento. En 10 trabajos el seguimiento se limita a 1-2 años tras el ingreso por BA o IRA^{67, 204, 206, 208, 226, 227, 232, 234, 235, 244}, en cinco hasta los 3-4 años^{207, 211, 221, 223, 231} en 20 entre los 5 y 10 años^{211, 213-218, 222, 224, 228, 230, 231, 233, 236-241, 245}, en seis entre los 10 y 14 años^{205, 209, 210, 221, 229, 233} y en cinco hasta edades posteriores^{212, 219, 225, 242, 243}, alcanzando seguimientos hasta los 35 años, aunque de cohortes muy reducidas. Las medidas de efecto más habituales han sido los sibilantes recurrentes y el asma; en ocasiones se detallaba por separado el antecedente de sibilantes en algún momento o formas activas (presencia de episodios en el último año); algunos estudios requerían el diagnóstico médico, mientras que en otros se recurría a criterios operativos a partir de lo declarado por los padres. Algunos trabajos consideraron la tendencia de los sibilantes en distintos momentos de la infancia^{211, 221, 231, 233}.

En 33 estudios de cohortes prospectivos^{204-206, 208, 209, 211-215, 217-223, 226-231, 233, 234, 246-253}, en nueve de cohortes retrospectivos^{235-240, 242-244} y en dos de casos y controles^{241, 254}, se ha analizado si el ingreso por BA o IRA baja era un factor de riesgo de sibilantes recurrentes o asma, y/o cuales eran los cofactores asociados a dicho riesgo. Las muestras estaban constituidas por pacientes con ingreso por BA o IRA baja, excepcionalmente por pacientes no ingresados^{222, 233, 235, 248, 250, 254}, que se comparaban con cohortes de niños no expuestos, procedentes de consultorios, registros hospitalarios, escolares o poblacionales. En algunos estudios no existía cohorte no expuesta, analizándose el riesgo en función de otras covariables asociadas^{209, 213, 219, 220, 223, 235, 236, 238, 248, 251, 252}. Las principales covariables de riesgo consideradas han sido: antecedentes de sibilantes, dermatitis atópica o rinitis, VRS+, edad mayor de 12 meses, asma o atopia familiar, madre fumadora en el embarazo o en la primera infancia, ingreso hospitalario, prematuridad, sexo masculino y humedad del domicilio. En cuanto a marcadores de riesgo, presentes en el ingreso o en las semanas posteriores al mismo, se han considerado: la proteína catiónica del eosinófilo, la eosinofilia, la IgE total elevada, el prick test a alérgenos positivo y ciertas citoquinas. Las características metodológicas de los estudios son similares a las mencionadas anteriormente para los estudios de riesgo de asma, ya que muchos son comunes. No se ha realizado enmascaramiento en la valoración del efecto y, aunque en 20 estudios se ha realizado ajuste multivariante^{204, 212, 213, 217-219, 222, 223, 227-229, 233, 236, 237, 240, 241, 248, 250, 251, 253}, el control ha sido en algunos de ellos incompleto o incorrecto. Las series con seguimientos más prolongados son muy reducidas y con alto riesgo de sesgos de selección o pérdidas. En algunos estudios se ha evaluado la tendencia del riesgo a lo largo de diversos momentos de la infancia^{211, 221, 231, 233}.

Una revisión sistemática del año 2000²⁵⁵ resume los resultados de 4 estudios sobre riesgo de sibilantes recurrentes en pacientes con antecedente de BA por VRS en comparación con niños no expuestos. En 2007, Pérez-Yarza y cols²⁵⁶ realizaron una revisión sistemática de 12 estudios sobre riesgo de sibilantes recurrentes y asma asociado al antecedente de infección por VRS, en su mayoría con ingreso, no pudiendo ofrecer medidas agrupadas por la heterogeneidad observada.

Consistencia entre estudios:

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

Estimación de sesgos:

Existe un alto riesgo de sesgos de selección, confusión y clasificación. La inclusión de pacientes con sibilantes previos al episodio de BA o IRA puede sobrevalorar el riesgo asociado a dicha exposición; de hecho, es excepcional

que se excluyan esos pacientes. Cuando la selección de pacientes se vincula al hallazgo de VRS, es más probable que se incurra en ese sesgo, ya que aunque dicho virus se identifica con más frecuencia en los casos de BA, su presencia no asegura el diagnóstico. Igualmente es probable que en las cohortes con seguimiento largo, las muestras de pacientes incluidos tengan un cierto sesgo de selección por asociarse la presencia de síntomas con el contacto con el entorno asistencial y la participación en el estudio.

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

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

Precisión de las estimaciones:

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

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:

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

El ingreso por BA o IRA baja parece ser un factor de riesgo de sibilantes recurrentes en la primera infancia. Los estudios con seguimiento a 1-2 años del ingreso^{204, 211, 227, 244} encuentran riesgos significativos (RR u OR) entre 3,4 y 13,4. Entre los 3 y 4 años^{231, 250} el riesgo se mantiene en cifras entre 3 y 11,6. Entre los 5 y 10 años^{214, 215, 217, 221, 222, 233, 254}, encontramos un menor riesgo, no siempre significativo^{211, 221, 231} entre 0,9 y 5,8; no obstante, en tres trabajos^{218, 228, 239} se han observado cifras de OR mucho más altas (entre 10 y 25,2), aunque existen dudas sobre la validez del riesgo de asma en las cohortes no expuestas (sorprendentemente bajas). En un amplio estudio de cohortes con ajuste multivariante, se ha observado que el riesgo significativo existente hasta los 6 años (OR entre 3,2 y 4,3) descendía a los 13 años (OR 1,4), dejando de ser significativo²³³. No obstante algún otro trabajo ha encontrado riesgos significativos a esta edad²²⁹. A edades posteriores encontramos cifras similares, con resultados significativos en dos trabajos sin ajuste multivariante^{242, 243} y no significativos en otro con ajuste²¹². En algunos de estos estudios, incluso en ausencia de asociación entre el antecedente de BA o IRA baja y el asma, los pacientes expuestos tenían una mayor hiperreactividad bronquial o peores parámetros de función pulmonar^{205, 212, 221, 230, 239, 243}.

De las covariables relacionadas se ha encontrado asociación entre sibilantes recurrentes o asma y la proteína catiónica del eosinófilo^{208, 252}, la eosinofilia^{209, 213, 236, 238, 251}, la edad >12 meses²²³, la dermatitis atópica^{213, 223}, la rinitis alérgica^{209, 213}, el prick test positivo^{213, 223, 237}, la IgE elevada²¹³, el asma familiar^{236, 248}, ciertas citoquinas^{206, 208, 220}, madre fumadora en el embarazo o primera infancia o fumadores en el domicilio^{220, 227, 237}, el ingreso hospitalario^{235, 248}, el sexo masculino^{235, 237}, y una lactancia materna <3 meses²³⁷. Las medidas de riesgo encontradas para cada variable son heterogéneas y su magnitud no permite establecer una predicción del riesgo de asma en pacientes concretos. De hecho las estimaciones de validez predictiva encontradas para la eosinofilia^{236, 238} y para la proteína catiónica del eosinófilo²⁵² resultan poco útiles.

El hallazgo de VRS en BA o IRA baja se ha asociado a menor riesgo de asma^{213, 219, 223, 235}, aunque en un estudio con seguimiento de un año se encontró la asociación inversa²⁴⁸. Esta asociación puede ser el resultado de algún sesgo de selección por tener lugar los casos con VRS en niños más pequeños, y los debidos a otros virus en niños

más mayores, entre los que es más frecuente que se incluyan los episodios de broncoespasmo en pacientes predispuestos. Se ha documentado en BA por metapneumovirus un riesgo similar o superior al observado en las BA debidas a otros virus²⁴⁰.

Una revisión sistemática del año 2000²⁵⁵, de calidad media, resume los resultados de 4 estudios incluidos en este documento, encontrando que el antecedente de BA por VRS en el primer año de vida se asociaba a sibilantes recurrentes (≥ 3) hasta los 5 años de vida (OR 5,5; 2,4 a 12,6), pero no de los 5 a 10 años (OR 2,4; 0,7 a 8,4). En la revisión sistemática de Pérez-Yarza y cols²⁵⁶, sobre 12 estudios, se observó un amplio intervalo de riesgos de sibilantes recurrentes o asma, no agrupables, y una clara disminución del mismo a mayor edad de seguimiento.

En la cohorte de recién nacidos de Tucson, Martínez y cols²⁵⁷ encontraron que el 40,8% de los niños con sibilantes antes de los 3 años persistían a los 6 años. No obstante, en este estudio no se estimó el riesgo asociado a episodios de IRA baja o BA.

Grado de relación con la pregunta clínica:

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

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:

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

Balance coste-beneficio-riesgo:

No existe información aplicable a nuestro medio sobre el impacto del riesgo de asma en los pacientes con BA. En un estudio²⁴⁹ se ha evaluado la morbilidad posterior a un ingreso por IRA baja por VRS, fundamentalmente consultas e ingresos por episodios de sibilantes.

Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:

La evidencia existente permitiría ofrecer información pronóstica a los padres de los pacientes con BA sobre el riesgo de sibilantes recurrentes en la primera infancia, aunque es discutible la utilidad clínica de esta predicción, ya que debería contarse con alguna intervención precoz que pudiera reducir el riesgo previsto. Por otra parte, aunque la presencia de ciertas covariables se asocia a un mayor riesgo de sibilantes recurrentes o asma, ninguna de ellas es lo suficientemente válida para ofrecer recomendaciones restringidas a un subgrupo de pacientes, por lo que estas recomendaciones habrán de ser generalizadas.

Estimación del impacto de futuros estudios:

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

TRATAMIENTO DE LA BRONQUIOLITIS AGUDA.

La literatura publicada en relación con el tratamiento de la bronquiolitis aguda (BA) es muy abundante, con múltiples ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en las distintas intervenciones analizadas. La síntesis de la información de estos EC es también sólida, fundamentada en guías de práctica clínica (GPC) y revisiones sistemáticas (RS) con o sin metanálisis (MA)

Destacamos tres GPC sobre BA, actuales y con rigurosa metodología: la de American Academy of Pediatrics (AAP)²⁵⁸, la de Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)¹² y la del Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CCHMC)²⁵⁹. El repertorio de GPC National Guideline Clearinghouse acaba de publicar la síntesis comparativa de estas tres GPC que abordan un mismo problema de salud²⁶⁰. Las GPC clasifican como alta la fuerza de las recomendaciones de muchas intervenciones, dado que están basadas en revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane. Se reconocen al menos las siguientes revisiones de la Cochrane sobre intervenciones en BA: adrenalina²⁶¹, antibióticos²⁶², beta-2-adrenérgicos^{263, 264}, bromuro de ipatropio^{265, 266}, corticoides²⁶⁷⁻²⁷⁰, fisioterapia^{271, 272}, inmunoglobulinas²⁷³⁻²⁷⁵, ribavirina^{276, 277}, suero salino hipertónico²⁷⁸ y surfactante²⁷⁹. Las GPC se deben actualizar y contextualizar, pues no siempre reflejan la práctica clínica habitual para todos los países.

Otras RS no publicadas en la Colaboración Cochrane, pero de interés, han abordado el tratamiento con beta-2-adrenérgicos²⁸⁰, corticoides²⁸¹, ribavirina²⁸² o bien revisiones generales²⁸³. Son muy comunes también las revisiones de autor sobre este tema publicadas en los últimos años en revistas de prestigio: *Pediatr Infect Dis J*²⁸⁴, *Med J Aust*²⁸⁵, *Lancet*²⁸⁶, *Arch Dis Child*²⁸⁷ o *Pediatr Clin N Am.*²⁸⁸, entre otras, así como artículos de debate^{289, 290} y múltiples cartas al editor. También merece una mención especial la profundidad del informe de la Agency of Healthcare Research and Quality²⁹¹.

En España la literatura al respecto también es recurrente. Destacamos la publicación en *Anales Españoles de Pediatría* de dos artículos de revisión sobre BA fundamentados en los principios de la medicina basada en pruebas y una editorial²⁹²⁻²⁹⁴, de indudable interés. En dicha editorial ya se concluía que sería muy útil elaborar y consensuar en nuestro país recomendaciones sobre tratamiento basadas en la mayor evidencia disponible, con el objetivo de poder trabajar con el máximo rigor científico, adecuar nuestra actuación clínica a la gravedad de la BA y disminuir nuestra variabilidad asistencial (especialmente la innecesaria). En aquel momento se abogaba por un modelo de conferencia de consenso para elaborar protocolos y/o vías clínicas de calidad en nuestro trabajo diario (en atención primaria, urgencias y hospitalización)²⁹². Es bien conocido que uno de los problemas que desde el punto de vista práctico tiene el pediatra es que no existe acuerdo global acerca del correcto tratamiento farmacológico de la BA.

La cuestión está en definir el medicamento correcto para el paciente adecuado en la dosis apropiada y en el tiempo oportuno²⁹⁰. La existencia de múltiples ECA en los últimos 25 años sobre las potenciales intervenciones farmacológicas en la BA (principalmente broncodilatadores, antiinflamatorios y antivíricos) y el escaso avance en el manejo de los infrecuentes casos de BA moderada-grave llegan a plantear incluso la duda de si es necesario continuar algunas líneas de investigación²⁹⁵. El mayor avance en el desarrollo farmacológico de la BA en los últimos años se debe al campo de la prevención (desarrollo de anticuerpos monoclonales como inmunoprofilaxis), mientras que en el tratamiento son menos las novedades (heliox, suero salino hipertónico, etc).

Para analizar las intervenciones terapéuticas en el tratamiento de la BA nos basamos en los estudios con diseño de ECA, tras cuyo análisis global encontramos dos limitaciones importantes:

a) Existe una gran variabilidad entre los diferentes ensayos clínicos en relación con los componentes de la pregunta clínica (PECOT):

- Pacientes (P): edad de los pacientes (<24 meses o <12 meses en la mayoría de los estudios), etiología vírica (VRS+ exclusivos o mixtos), episodios de hiperreactividad bronquial (considerar exclusivamente primer episodio o también episodios recurrentes de sibilancias, lo que puede confundir con pacientes con asma), lugar de estudio (hospitalizados principalmente, pero también atendidos en urgencias, atención primaria y en cuidados intensivos). La utilización de distintos criterios clínicos para definir la BA hace difícil establecer comparaciones entre los diferentes estudios publicados, en particular en lo relacionado con la respuesta al tratamiento según los diagnósticos (bronquiolitis o asma del lactante) y con los efectos a largo plazo. La falta de precisión para el término "sibilancia" añade dificultades en esta área, no siendo fácil distinguir en un lactante sibilante la diferencia entre asma, bronquitis sibilante y bronquiolitis. La correcta

identificación permitiría el correcto manejo clínico. Un tema crucial es cómo definir la BA. Se reconocen dos grupos principales de “bronquiolitis”^{289, 296}:

1) “UK bronchiolitis”: predomina el edema y las secreciones en vía aérea, con auscultación de crepitantes como signo guía y en lactantes <12 meses (es la definición que se sigue principalmente en Reino Unido, Oceanía y en parte de Europa);

2) “USA bronchiolitis”: predomina el broncoespasmo, con auscultación de sibilancias como signo guía y en lactantes <24 meses (es la definición que se sigue principalmente en Norteamérica y en parte de Europa). El intentar distinguir en las infecciones por VRS entre bronquiolitis (predominio de crepitantes) y bronquitis sibilante (predominio de sibilancias) implica reconocer diferencias en el proceso inflamatorio y, por tanto, en el efecto terapéutico y el seguimiento a largo plazo. En los primeros tres años de vida no es fácil diferenciar si las sibilancias inducidas por virus son consecuencia de una enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis o la primera manifestación de asma del lactante.

Según esto, la utilización de broncodilatadores o corticoides no tendrá efecto en el caso de la definición de “UK bronchiolitis” (edema y secreción como factores fisiopatológicos principales), pero si quizá en un 20-30% en el caso de utilizar la definición de “USA bronchiolitis”, pues es el porcentaje que puede manifestar evolutivamente asma y beneficiarse de un tratamiento apropiado para esta entidad (broncoespasmo e inflamación como factores fisiopatológicos principales). El problema es reconocer correctamente cada tipo diferente de fenotipo de lactante sibilante.

- Intervención o Exposición (E): diferentes vías de administración de algunos fármacos (nebulizado, oral, parenteral), diferentes dosis (muy variables en ocasiones entre estudios) con distintos intervalos y tiempo de duración.
- Comparación (C): en su mayoría frente a placebo, pero también frente a otras intervenciones terapéuticas.
- Medidas de efecto (*outcome*) principales (O): muy variables. Se pueden clasificar en dos grandes grupos: medidas clínicas (escalas de puntuación clínica, SatO₂, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, etc.) y de gestión clínica (necesidad y días de ingreso en hospital, necesidad y días de soporte respiratorio, reingresos, uso adicional medicación, etc): Excepcionalmente otras medidas: destacar los episodios de hiperreactividad bronquial y la función pulmonar. Cabe considerar la falta de métodos estandarizados y uniformes para la evaluación del resultado (momento de la evaluación, escalas de puntuación clínica) entre los ECA. Hay múltiples escalas de puntuación clínica, como un instrumento relativamente objetivo de evaluar la gravedad de la BA, si bien hay dos más utilizados en los ECA sobre BA: el Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI), que puntúa de 0 a 17¹⁹⁵ y el descrito por Wang, que puntúa de 0 a 12¹³⁰. Otro factor que afecta el grado de respuesta obtenida es el tiempo transcurrido entre la aplicación del tratamiento y la determinación de la respuesta clínica o la realización de pruebas de función pulmonar. Es necesario validar una medida de resultado que refleje el estado pulmonar independientemente del nivel de alerta del participante y definir la mínima diferencia clínicamente importante de este resultado. Hay una falta de consistencia al determinar los resultados relevantes para evaluar la efectividad de las intervenciones y éstos pueden no ser clínicamente significativos. Por ejemplo, se han utilizado diferencias entre un 2-4% en la SatO₂ como medida de resultado primaria, aunque la importancia clínica de este resultado es más que cuestionable. Las medidas como la necesidad de ingreso y la duración de la hospitalización, a pesar de ser importantes desde un punto de vista de utilización de los servicios sanitarios, pueden no ser adecuadamente sensibles para medir la mejoría que puede ofrecer el tratamiento²⁹⁷. Asimismo, los resultados de las pruebas de función pulmonar deben estandarizarse para que puedan poder metanalizarse los datos entre estudios.

Para las variables continuas (ej. puntuación clínica promedio, SatO₂, duración de hospitalización) se determinó el efecto del tratamiento comparado con el grupo control por la estimación no sesgada del tamaño del efecto; se convirtieron las puntuaciones clínicas promedio a la diferencia media estandarizada (DME) debido a que se han utilizado diferentes escalas clínicas en los ECA. Para la puntuación clínica promedio, un tamaño del efecto <0 (es decir, reducción de las puntuaciones de gravedad) indica un beneficio y >0 (es decir, incremento de las puntuaciones de gravedad) indica que el tratamiento es perjudicial. Para las variables dicotómicas (ej. mejoría en la puntuación clínica, ingreso en el hospital) se determinó el efecto

del tratamiento comparado con el grupo control a través de la *odds-ratio* (OR). Una OR <1 indica que el tratamiento es beneficioso, mientras OR >1 que es perjudicial.

- o Tiempo (T): mayoritariamente a corto plazo, con medidas de efecto valoradas durante el ingreso (en muchas ocasiones durante minutos u horas). Excepcionalmente seguimiento durante semanas, meses o años (principalmente en estudios con corticoides, en donde se asocia el valor preventivo –y no sólo terapéutico- de la intervención).

Toda esta amplia variabilidad en cada uno de los componentes del acrónimo PECOT dificultan la comparación entre diferentes estudios, limitando la posibilidad y fiabilidad de las RS con MAs (sin duda, de mayor evidencia que los ECA de pequeño tamaño, pero posiblemente de menor evidencia que un ECA de gran tamaño muestral y mejor calidad). En las conclusiones para la investigación de las RS de la Colaboración Cochrane sobre intervenciones terapéuticas en BA se puede extraer información relevante de cómo mejorar la calidad de los futuros ECA.

b) La mayoría de los ECA presentan una calidad metodológica limitada. En los criterios de calidad *ad-hoc* creados para la “Guía metodológica para elaboración de la síntesis de la evidencia” (puntos a-e) detectamos que las limitaciones principales de los diferentes ECA proceden de los apartados “b” (incorrecta descripción del método de aleatorización, siendo excepcional que se pueda confirmar que sigue una secuencia oculta) y “e” (estudio estadístico, en el que no se realiza siempre un análisis por intención de tratar ni un control de covariables no equilibradas con la aleatorización). En la mayoría de los ECA no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en sus resultados debido a su pequeño tamaño muestral (es habitual la ausencia del cálculo del tamaño de la muestra) y, por lo tanto, escasa potencia. Además, cuando los ECA de pequeño tamaño obtienen diferencias estadísticamente significativas, suelen tener una precisión muy limitada (intervalos de confianza muy amplios). Por ejemplo, para encontrar diferencias mayores al 20 % entre la eficacia de dos tratamientos utilizados en la BA (importancia clínica asumida) se necesita un tamaño muestral entre 120 y 200 casos (60-100 casos en cada grupo) (considerando $n_1 = n_2$, con un error alfa = 0,05, error beta = 0,10, potencia = 90 %) ²⁹². El amplio margen en el tamaño de la muestra depende de la variable resultado que analicemos (puntuación clínica, SatO₂, FR, FC, etc.). Un apartado esencial también es elegir medidas principales (*end points*) adecuadas.

Los objetivos del tratamiento de la BA son ²⁹⁶: disminuir la morbi-mortalidad, disminuir los costes sociales y económicos (reducir los ingresos hospitalarios y días de hospitalización) y disminuir las secuelas a largo plazo (patología respiratoria recurrente y, quizás, asma).

A continuación expondremos la síntesis de la evidencia para cada intervención terapéutica en BA, cuya elaboración se fundamenta en las tablas de evidencia y tablas simplificadas correspondientes (ver anexos) y cuya metodología de trabajo exponemos en el apartado de metodología.

T.1.- TRATAMIENTO DE SOPORTE

Bases para la toma de decisiones:

Las medidas generales utilizadas en el tratamiento de la BA son:

1. Mantenimiento de una adecuada hidratación y nutrición: fraccionar tomas e ingesta de líquidos; si es posible por vía oral/enteral o en su defecto por vía parenteral. Se ha estudiado la cuestión de si la hidratación por vía enteral es tan segura como la vía parenteral ²⁹⁸, dado que la vía enteral puede presentar el teórico riesgo de aumentar la resistencia de las vías aéreas. No se puede obtener una adecuada respuesta, dado que toda la información al respecto procede de dos estudios de cohortes ^{299, 300}. En el compendio resumen de National Guideline Clearinghouse sobre BA ²⁶⁰, las tres GPC recomiendan la fluidoterapia intravenosa cuando no es posible un adecuado aporte oral: la AAP ²⁵⁸ lo considera en las situaciones con frecuencia respiratoria >60-70 respiraciones por minuto, con abundantes secreciones nasales y aleteo/retracción costal, que pudiera favorecer la aspiración de alimentos en caso de alimentación enteral; SIGN recomienda la posibilidad de alimentación nasogástrica ¹². En la fluidoterapia parece existir un balance positivo

entre los beneficios (prevenir la deshidratación) sobre los riesgos (sobrehidratación, especialmente si se desarrolla una SIADH) ²⁵⁸.

2. Asegurar la oxigenación: administrar oxígeno suplementario en los pacientes hipóxicos (SatO₂ <92 %), si bien no existe consenso sobre el punto de corte crítico, que en algunos estudios es menor (<90%) o mayor (<94%). En el compendio resumen de National Guideline Clearinghouse sobre BA ²⁶⁰, las tres GPC recomiendan la oxigenoterapia cuando la SatO₂ cae por debajo de un umbral, con pequeñas diferencias: <90% (AAP) ²⁵⁸, <91% (CCHMC) ²⁵⁹, o ≤ 92% (SIGN) ¹². También existen pequeñas diferencias respecto a cuando se debe retirar el suplemento de oxígeno: si SatO₂ >90% con mínima dificultad respiratoria y adecuada ingesta oral (AAP) ²⁵⁸ o si SatO₂ >94% (CCHMC) ²⁵⁹. A medida que el curso clínico mejora no se considera necesario la monitorización continua de la SatO₂ ^{258, 259}. En los apartados sobre pruebas diagnósticas, pronóstico y escalas de gravedad se presenta información sobre validez, precisión y capacidad predictiva de la saturación de oxígeno.
3. Desobstrucción nasal: lavados nasales con suero fisiológico (con o sin pequeña aspiración de secreciones). La aspiración nasal es un procedimiento considerado apropiado en las tres GPC ²⁶⁰, con la expresa indicación en la guía de CCHCM de que esta aspiración se realice (si indicado clínicamente) antes de la alimentación y antes de los tratamientos nebulizados ²⁵⁹.
4. Posición en decúbito supino con una inclinación de 30°, ligera hiperextensión y lateralización de la cabeza. No existen estudios experimentales que apoyen esta afirmación.
5. Evitar factores que empeoran la sintomatología del paciente: inhalación pasiva de tabaco y otros irritantes bronquiales)

Estas medidas, junto con una monitorización adecuada, constituyen el tratamiento de soporte de uso generalizado y uniformemente aceptado. Las pruebas científicas sobre las que se apoya esta terapia son escasas, y la mayoría constituyen extrapolaciones derivadas de la práctica clínica habitual y datos obtenidos en otros procesos respiratorios (no exclusivamente BA), perpetuadas en sucesivas revisiones y consensos de expertos ³⁰¹. Es evidente que la imposibilidad ética de realizar EC sobre estas medidas terapéuticas (no ofrecer oxigenoterapia a un grupo control, por ejemplo), mantiene en el rango de consenso la adopción de estas medidas.

Preguntas al panel:

T.1.1.- ¿Debe hacerse alguna recomendación específica sobre el uso de tratamiento de soporte (fluidoterapia, suplementos de oxígeno, desobstrucción nasal, posición) en el manejo de la bronquiolitis aguda?

T.2.- BRONCODILATADORES

Bases para la toma de decisiones:

T.2.a.- BETA-2-AGONISTAS (SALBUTAMOL)

Se ha postulado que el efecto broncodilatador de los beta-2-agonistas podría ser beneficioso en el tratamiento sintomático de la BA y, de hecho, se utilizan de forma muy habitual en esta entidad. Es probable que su uso generalizado en la BA se deba a la semejanza de los síntomas y signos entre BA y asma. Sin embargo, la fisiopatología de la BA consiste principalmente en la inflamación de los bronquiolos terminales y alvéolos con edema de las vías respiratorias y mucosidad, lo que conlleva obstrucción de las vías respiratorias. Los mediadores de broncoespasmo se han demostrado presentes en cantidades diferentes en niños con BA, por lo que no todos tienen la misma probabilidad de presentar propensión a padecer broncoespasmos e hiperreactividad bronquial.

En el caso del salbutamol hay que analizar las dos vías habituales de aplicación en la BA: nebulizada (preferente) y oral (excepcional).

T.2.a.1.-Salbutamol nebulizado:

En la tabla T-1 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-1 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- De los 16 ECA, en 11 ECA no se encuentran diferencias. Dos ECA encuentran diferencias significativas a favor del grupo de intervención (GI) ^{302, 303} en relación con diferencias en la puntuación de síntomas, sin relevancia clínica. Un ECA encuentra diferencias significativas en contra del GI ³⁰⁴ con empeoramiento de la SatO₂, pero también sin relevancia. Dos ECA encuentran diferencias significativas con datos discordantes ^{196, 305}, con leves mejorías clínicas en el GI, pero con incremento en el porcentaje de ingresos. En general, las diferencias son clínica y estadísticamente muy poco importantes y contradictorias.
- Existen dos RS (con MA) fundamentales sobre los broncodilatadores en el tratamiento de la BA:
 - o El estudio de Flores y Horwitz ²⁸⁰ incluye un total de 8 ECA en el que se compara únicamente beta-2-agonistas (salbutamol) con placebo. En los ECA en pacientes ambulatorios solo se detecta una mejoría mínima en la SatO₂ (DMP= 1,2, IC95% 0,8 a 1,6) y en la frecuencia cardíaca (FC) (DMP= 1,4; IC95% 0,8 a 2), sin cambios en la frecuencia respiratoria (FR) y la tasa y duración de la hospitalización. Este efecto a corto plazo tiene un interés clínico marginal.
 - o El estudio de Gadomski y cols ²⁶³ incluye un total de 22 ECA en el que se compara cualquier tipo de broncodilatador (beta-2-agonistas, agentes adrenérgicos y anticolinérgicos, y por cualquier vía de administración) con placebo. Existe evidencia de efecto estadísticamente significativo (pero de muy escasa importancia clínica) de los broncodilatadores para mejorar en las BA en régimen ambulatorio la puntuación de síntomas (DME= -0,68; IC95% -0,87 a -0,49) y la SatO₂ (DMP= -0,84; IC95% -1,59 a -0,10), siendo menor en BA hospitalizadas. Estos resultados, sin embargo, no se tradujeron en una disminución del porcentaje de ingresos, ni su duración. Además, el subgrupo de ECA donde el efecto beneficioso era más marcado, también era el más débil desde el punto de vista metodológico, sobre todo por la inclusión de pacientes >12 meses con sibilancias (posiblemente no todos BA, dado que un porcentaje correspondería a pacientes asmáticos).
- Existe un alto riesgo de sesgos, derivado de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la no diferenciación entre casos de BA y de asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes, lo que puede condicionar la respuesta favorable al salbutamol en el segundo supuesto. Asimismo, posibles asociaciones casuales por comparaciones múltiples (subgrupos y controles diferentes, dosis), diferentes medidas de resultado, la mayoría sin interés clínico (y a muy corto plazo). Los distintos sistemas de puntuación no han sido validados, por lo que no hay certeza de que midan diferencias clínicas fundamentales; además, la medida de la puntuación clínica podría verse afectada por la acción, que los broncodilatadores pueden tener, sobre la aparente mejoría clínica del niño, a través de un efecto estimulante general no relacionado con sus efectos sobre la función respiratoria ³⁰⁶.
- La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios de las escalas de puntuación clínica y SatO₂, sin correlación con otras medidas de mayor impacto clínico (ingreso y duración). Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (12 de los 16 ECA incluían primeros episodios) y, en todo caso, serían representativos de los pacientes atendidos a nivel hospitalario. Las dosis y pautas de administración del salbutamol son heterogéneas aunque suficientes para evaluar la intervención.
- Existe un cierto predominio de riesgos (efectos adversos, coste medicación y administración) sobre beneficios (mejoría clínica a corto plazo) en el uso rutinario de salbutamol, que podría ponderarse con la realización de un ensayo terapéutico con salbutamol (especialmente en los

mayores de 6 meses y/o con historia personal/familiar de atopia No existen estudios de evaluación de costes.

T.2.a.2.-Salbutamol oral:

En la tabla T-2 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-1 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- De los 3 ECA ninguno encuentra cambios estadísticamente significativos, presentando un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de los estudios.
- La evidencia existente puede considerarse indirecta debido a los escasos estudios (que son ramas de ECA en relación con salbutamol nebulizado) y a que los tres trabajos pueden haber incluido niños con asma. Diferentes dosis y pautas de administración de salbutamol oral muestran ausencia de efecto (medidas de efecto basadas cambios de puntuación clínica y FR, sin correlación con otras medidas de mayor impacto clínico).
- Los pacientes incluidos no son representativos de los lactantes con BA (ninguno indica relacionarse con primer episodio de BA asociado a VRS). Aún así, y pese al pequeño número de estudios, el efecto observado sugiere que el salbutamol oral tiene ningún beneficio en el manejo de la BA.
- Existe un predominio de riesgos (más efectos adversos que por vía nebulizada) sobre beneficios.

Preguntas al panel:

T.2.a.1.- ¿Es eficaz el salbutamol nebulizado en el tratamiento de la BA?, ¿existe alguna pauta que sea más eficaz o segura?

T.2.a.2.- ¿Es eficaz el salbutamol oral en el tratamiento de la BA?

T.2.a.3.- ¿Es útil la realización de una prueba terapéutica con salbutamol nebulizado?, ¿en qué circunstancias?

T.2.b.- ADRENÉRGICOS (ADRENALINA)

La adrenalina tiene un potencial beneficio teórico en el tratamiento de la BA por su propiedad alfa-adrenérgica (con efectos vasoconstrictores y la reducción del edema), además del efecto beta-adrenérgico (broncodilatador), en el alivio de la obstrucción al flujo aéreo. El uso de adrenalina en la BA ha sido motivo de discusión recurrente en nuestro entorno ³⁰⁷⁻³⁰⁹.

En el caso de la adrenalina analizamos la vía habitual de aplicación en la BA (nebulizada) y realizamos un breve comentario a un único estudio realizado por vía subcutánea.

T.2,b,1.-Adrenalina nebulizada:

En la tabla T-3 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo 2 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- De los 17 ECA, 12 ECA encuentran diferencias significativas a favor del grupo de intervención³¹⁰⁻³²¹, pero de interés clínico marginal. Las diferencias de mayor interés clínico se refieren a la reducción absoluta en hospitalización de un 9,3%³²¹, 17%³¹⁶ y 49%³¹², si bien esta última es demasiado marcada para las diferencias clínicas encontradas entre los grupos. La mayoría son diferencias clínicas y estadísticamente poco importantes, transitorias y no consistentes en el tiempo.
- Los ECA publicados sugieren que en el tratamiento de la BA la adrenalina es superior a placebo^{310, 322} (si bien son diferencias de puntuación clínica a muy corto plazo y triviales) y, sobre todo, a salbutamol³¹¹⁻³¹⁹ (mejoría de la puntuación clínica y de la oxigenación^{311-316, 318, 319} beneficio sobre la función respiratoria^{311, 323, 324} y disminución en el porcentaje de ingresos³¹²). La RS publicada en la Colaboración Cochrane en 2004 por Hartling y cols²⁶¹ incluye 14 ECA (13 ECA con adrenalina nebulizada y un ECA con adrenalina subcutánea¹⁹⁵). En nuestra revisión incluimos 4 ECA más, publicados a partir de 2005^{318, 319, 321, 325}. En la RS²⁶¹ se divide el análisis en adrenalina frente a placebo (5 en hospitalizados y 3 ambulatorios) y adrenalina frente a salbutamol (4 en hospitalizados y 4 ambulatorios): las diferencias significativas detectadas son más favorable en pacientes ambulatorios que en hospitalizados. Aún así, las diferencias detectadas tienen una importancia clínica no relevante, sin diferencias sobre el porcentaje de ingresos ni duración de la hospitalización: a) En los pacientes hospitalizados las únicas diferencias son menor puntuación clínica a los 60 minutos (DME= -0,52; IC95% -1,00 a -0,03) en ECA de adrenalina vs placebo y menor FR a los 30 minutos (DMP= -5,15; IC95% -6,83 a -3,46) en ECA de adrenalina vs salbutamol. b) En los pacientes ambulatorios se encuentran diferencias en el global de ECA respecto a menor FR a los 30 minutos (entre 4 y 5 rpm) y mejor SatO₂ a los 30 y 60 min (entre 2 y 3%), con datos discordantes en la FC (incremento en 12 lpm a los 30 minutos en ECA de adrenalina vs placebo y disminución en 14 lpm a los 90 minutos en ECA de adrenalina vs salbutamol); la sensación de mejoría es mayor en los ECA de adrenalina vs placebo (OR= 25,06; IC95% 4,95 a 16,92) que en los ECA de adrenalina vs salbutamol (OR= 4,51; IC95% 1,93 a 10,53).
- Existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de alguno de los estudios (ausencia de ocultación del método de aleatorización, enmascaramiento, seguimiento incompleto e incorrecto análisis por intención de tratar, etc), así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes. Asimismo, de posibles asociaciones casuales por comparaciones múltiples (subgrupos y controles diferentes, dosis), diferentes medidas de resultado, la mayoría sin interés clínico y a muy corto plazo. Los distintos sistemas de puntuación no han sido validados, por lo que no hay certeza de que midan diferencias clínicas fundamentales.
- La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios de las escalas de puntuación clínica y otras variables fisiológicas, sin correlación con otras medidas de mayor impacto clínico (sólo 3 ECA encuentran mejoría en hospitalización). Son resultados que deben considerarse exploratorios, procedentes de ECA de diferente validez interna y de pequeño tamaño muestral, con gran heterogeneidad en los estudios, con diferentes escalas de puntuación clínica (hasta 6 escalas diferentes, siendo el RDAI la más utilizada) y que no permiten análisis de subgrupos (vías, dosis, nº administraciones, etc). Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (sólo 10 de los 17 ECA incluían primeros episodios), representativos de los pacientes atendidos a nivel hospitalario o a nivel ambulatorio en urgencias. Las dosis y pautas de administración de adrenalina son heterogéneas (con adrenalina racémica y L-adrenalina), aunque suficientes para evaluar la intervención.
- Existe un cierto predominio de riesgos (efectos adversos, coste medicación y administración) sobre beneficios (mejoría clínica a corto plazo) en el uso rutinario de adrenalina nebulizada, que podría ponderarse con la realización de un ensayo terapéutico con adrenalina (especialmente en los menores de 6 meses. No hay estudios de evaluación de costes. Aunque es posible que sean necesarios estudios con mayor número de pacientes y que evalúen más claramente su papel a medio y largo plazo, en el momento actual, existen pruebas de que la adrenalina produce cierto efecto a corto plazo en la BA.

T.2.b.2.-Adrenalina subcutánea:

Sólo se ha estudiado en un ECA de calidad media-baja ¹⁹⁵ realizado en 1987 sobre lactantes con sibilancias atendidos en urgencias y atención primaria: compara 16 pacientes tratados con adrenalina subcutánea (0,01 ml/Kg, 2 dosis separadas 15 minutos) con 14 del grupo control (suero fisiológico). Se constata mejoría clínicamente significativa en el grupo de intervención respecto a la puntuación clínica (RDAI y RACS) a los 15 minutos postratamiento, más llamativo en los mayores del año de edad. Los resultados obtenidos en el mismo artículo con un grupo observacional de 12 pacientes son similares.

La ausencia de otros ECA sobre esta vía de administración indica el escaso impacto de futuros estudios, ante la falta de interés de la vía subcutánea respecto a la vía nebulizada.

Las tres GPC ^{12, 258, 259} concluyen que no se aconseja el uso rutinario de broncodilatadores en el tratamiento de la BA. Dos de estas GPC ^{258, 259} consideran razonable realizar un ensayo terapéutico con salbutamol o adrenalina nebulizada y evaluar la respuesta clínica, pero de forma objetiva y continuar con este tratamiento sólo si se documenta una respuesta clínica positiva. La guía de la AAP ²⁵⁸ especifica que el broncodilatador preferido en urgencias y en pacientes hospitalizados es la adrenalina, no así en el domicilio (en donde sería más apropiado el uso de salbutamol, según la opinión de expertos).

Preguntas al panel:

T.2.b.1.- ¿Es eficaz la adrenalina nebulizada en el tratamiento de la BA?, ¿existe alguna pauta que sea más eficaz o segura?

T.2.b.2.- ¿Es eficaz la adrenalina subcutánea en el tratamiento de la BA?

T.2.b.3.- ¿Es útil la realización de una prueba terapéutica con adrenalina nebulizada?, ¿en qué circunstancias?

T.2.b.4.- ¿Es más eficaz la adrenalina que el salbutamol?

T.2.c.- ANTICOLINÉRGICOS (BROMURO DE IPATROPIO)

Los estudios publicados sobre el uso de agentes anticolinérgicos, solos o en combinación con beta-2-agonistas en el tratamiento de la BA, no han demostrado efectos beneficiosos. En la tabla T-4 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-3 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- De los 6 ECA, sólo uno encuentra diferencias significativas a favor de la intervención con bromuro de ipatropio, pero de interés clínico marginal (-0,9 de puntuación clínica a las 24 hs) y no influye sobre la duración del ingreso ³⁰³. La RS publicada en la laboración Cochrane en 2005 por Everard y cols ²⁶⁵ incluye un total de 6 ECA en los que se compara bromuro de ipatropio con placebo o beta-2-adrenérgicos en lactantes <2 años con sibilancias recurrentes; aunque los autores no definen claramente qué enfermedad se pretende tratar, sus características concuerdan con BA y/o episodios recurrentes de sibilancias secundarias a un primer episodio de BA, si bien también pacientes con asma. En esta RS sólo un estudio en urgencias pudo identificar una reducción en la disminución de tratamiento adicional a los 45 minutos después de administrar bromuro de ipatropio con beta-2-adrenérgicos frente a placebo ³²⁶, pero en un segundo estudio realizado en el mismo ámbito no se confirmó este beneficio.
- Existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes.

- La evidencia existente puede considerarse indirecta, debido a que los ECA son ramas de tratamiento de estudios previos con salbutamol y, sobre todo, porque la RS²⁶⁵ incluye lactantes con sibilancias recurrentes diferentes a la BA
- La información disponible sugiere que existe una relación beneficio-riesgo desfavorable en el uso rutinario de bromuro de ipatropio en la BA., ante la ausencia de mejoría clínica y el coste de la medicación y administración. No estudio de costes.

Preguntas al panel:

T.2.c.1.- ¿Es eficaz el bromuro de ipatropio nebulizado en el tratamiento de la BA?, ¿existe alguna pauta que sea más eficaz o segura?.

T.3.- CORTICOIDES

Bases para la toma de decisiones:

A pesar del papel predominante de la inflamación en la patogénesis de la obstrucción de la vía aérea en la BA, existen numerosos ECA y RS de calidad que demuestran que los corticoides, administrados por vía sistémica (oral o parenteral) o nebulizados, no proporcionan beneficios clínicos ni durante la fase aguda ni en la evolución posterior de los lactantes previamente sanos con un primer episodio de BA. Este hecho contrasta con el uso frecuente de estos medicamentos a pesar de los reconocidos efectos adversos que presentan.

Cabe diferenciar tres vías de administración de los corticoides en BA en la intervención terapéutica: nebulizados, orales y parenterales.

T.3.a.- CORTICOIDES NEBULIZADOS

En la tabla T-5 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-4 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- De los 11 ECA, 4 no encuentran diferencias. Cinco encuentran diferencias significativas a favor de los corticoides nebulizados, siendo las de más interés clínico: reducción de un 30% de reingreso por broncoespasmo a 16 semanas³²⁷ y reducción de un 25% de tratamiento inhalador a los 12³²⁸ y 24 meses³²⁹. Sin embargo, otros dos ECA encuentran diferencias significativas en contra de la intervención: incremento de un 39,5% de reingresos a los 6 meses³³⁰ y un 34% de incremento de síntomas a los 12 meses³³¹. Las diferencias encontradas son clínica y estadísticamente poco importantes y no consistentes.
- Existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes.
- La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios a medio plazo (12-24 meses, y en relación con reingresos y síntomas), pero no consistente en todos los ECA. Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (3 de los 11 ECA incluían primeros episodios), y en todo caso serían representativos de los pacientes atendidos principalmente a nivel hospitalario. Los tipos de corticoides, así como sus dosis y pautas de administración son muy heterogéneos.

- Existe un predominio de riesgos (exposición a medicación innecesaria, con potenciales efectos adversos) frente a beneficios (posibilidad de mejoría en el seguimiento de algunos pacientes, pero datos contradictorios y no consistentes). No existen estudios de evaluación de costes.

T.3.b.- CORTICOIDES ORALES

En la tabla T-6 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-4 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- De los 12 ECA, 7 ECA no encuentran diferencias. El resto encuentran diferencias significativas a favor de los corticoides, siendo las de más interés clínico: la reducción en la tasa de hospitalización de un 9,3% en los 7 días tras el tratamiento (en utilización conjunta con adrenalina nebulizada)³²¹, de un 20% del riesgo de ingresos de más de 3 días (en población no exclusiva de BA)³³² y de un 25% a las 4 hs (en pacientes con BA moderada-grave)³³³; en un ECA se encontró una disminución de 6 días de hospitalización en BA con ventilación mecánica³³⁴. En el ECA de mayor tamaño muestral y calidad se encontraron diferencias significativas mínimas en variables subrogadas (RDAI, SatO₂, FC y T^a) a las 4 hs, pero no a medio-largo plazo³³⁵; estas diferencias son clínicamente irrelevantes y consecuencia del gran tamaño muestral. Existe escasa consistencia entre los estudios, si bien en los 4 ECA de mayor calidad (5/5) se obtiene algún resultado significativo, en tres casos con dexametasona^{333,321,335} y en uno con prednisolona³³². Los dos recientes ECA publicados en N Engl J Med con dexametasona oral (sóla³³⁵ o combinada con adrenalina nebulizada³²¹) ofrecen conclusiones diferentes, en base al efecto sinérgico del broncodilatador. El uso de broncodilatadores y dexametasona se ha realizado en otros ECA, con dexametasona nebulizada³³⁶ o parenteral^{336,337}. Quizá el uso del broncodilatador pueda explicar las diferencias entre el ECA de Schuh y cols³³³ y de Corneli y cols³³⁵: el primero sí encuentra diferencias en la tasa de ingresos (con uso frecuente de broncodilatadores) y el segundo no las encuentra (no broncodilatadores).
- Existe un riesgo de sesgos intermedio, derivados de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes.
- La evidencia existente puede considerarse indirecta en general, si bien los tres ECA de mayor calidad^{332, 333, 335} (más actuales y con adecuado tamaño muestral) encuentran diferencias significativas en el uso de corticoides orales en urgencias (principalmente si se mantienen 3 ó 5 días) en relación con sintomatología y hospitalización. Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (sólo 7 de los 13 ECA incluían primeros episodios), y en todo caso serían representativos de los pacientes atendidos a nivel hospitalario y de urgencias. Las dosis y pautas de administración de los corticoides orales son suficientes para evaluar la intervención
- Podría existir equilibrio entre riesgos (potenciales, aunque poco constatados por el escaso tiempo de aplicación) y beneficios (diferencias significativas en niños atendidos en urgencias con corticoides orales durante 3-5 días, principalmente). No existen estudios de evaluación de costes.

T.3.c.- CORTICOIDES PARENTERALES

En la tabla T-7 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-4 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- De los 10 ECA, sólo cuatro encuentran pequeñas diferencias estadísticas y con marginal valor clínico: -0,9 de cambio en puntuación RDAI³³⁷ y mayores cambios en la cuantificación de VRS entre día 1 y 7³³⁸. El ECA de Roosevelt y cols³³⁹ encuentra un 24% más de visitas al médico (aunque de causa no respiratoria principalmente)³³⁹. El estudio de Teeratakulpisarn y cols³⁴⁰ es el único que encuentra mejoría en el tiempo de resolución de la dificultad respiratoria, hospitalización y oxigenoterapia.

- Existen dos RS (con MA) fundamentales sobre los corticoides sistémicos en el tratamiento de la BA, la inicialmente publicada publicada en *Pediatrics* en 2000 por Garrison y cols ²⁸¹ y la recientemente publicada en *Colaboración Cochrane* en 2007 por Patel y cols ²⁶⁷ (actualización de una previa publicada en el año 2004 por los mismos autores ²⁶⁸) y que, sin embargo, ha sido últimamente retirada.
 - o El estudio de Garrison y cols ²⁸¹ incluye un total de 6 ECA (con 347 pacientes) en el que se comparan corticoides sistémicos (vía oral, intramuscular o intravenoso) frente a placebo en lactantes <24 meses con BA o infección por VRS (y en el que se excluye la presencia de sibilancias previas y/o enfermedad crónica respiratoria). Existe una importante heterogeneidad en las pautas de tratamiento, tanto en tipo de corticoides (prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y dexametasona) y dosis (se transformaron a dosis equivalentes de prednisona y oscilaron entre 0,6-6,3 mg/kg/día y dosis totales entre 3 y 18,9 mg/kg). El análisis de resultado de días de hospitalización y duración de síntomas de forma independiente no daba resultados significativos por lo que los autores decidieron unir ambas medidas en los 6 ECA, asumiendo que eran equivalentes (lo que resulta discutible, como medida conjunta) y obtuvieron una DMP= -0,43 días (IC95% -0,81 a -0,05). Este resultado perdía la significación estadística cuando sólo se consideraban los 4 ECA con adecuada aleatorización (DMP= -0,35 días, IC95% -0,84 a 0,14) y los 4 ECA con adecuada exclusión de sibilancias previas (DMP= -0,29 días, IC95% -0,71 a 0,13). A pesar de la diferencia pequeña en la duración de la hospitalización a favor del GI, el artículo extrapola un beneficio global de 51.600 días de ingreso al año en Estados Unidos ²⁸¹. La otra medida significativa encontrada es la mejora en la puntuación clínica a las 24 hs, obtenida de 3 ECA y que refleja una DMP= -1,60 (IC95% -1,92 a -1,28).
 - o Sin embargo, las limitaciones del estudio hace que se deban tomar con reserva los resultados, dado que la posterior revisión sistemática de la *Cochrane* ²⁶⁷, que incluye ya 13 ECA (con 1.198 pacientes, considerando 10 ECA en hospitalizados y 3 ECA en urgencias) en el que se comparan corticoides sistémicos (vía oral, IM o IV) frente a placebo en lactantes <30 meses con BA, no encuentra diferencia en la duración de hospitalización (analizado en 7 ECA) ni en la puntuación clínica de gravedad (analizado en 8 ECA) en el MA agrupado ni en cualquier de los subgrupos analizados (edad, antecedentes de sibilancias, etiología viral, dosis diaria de corticoides y dosis total). Así pues, existe evidencia que apoya la ausencia de efecto de los corticoides sistémicos para disminuir la duración del ingreso, la puntuación clínica y el porcentaje de niños que requieren ingreso hospitalario por BA. Además, la magnitud de cualquier potencial beneficio es pequeña (ej, la duración de la estancia hospitalaria mejora en 9 horas -en el mejor de los casos en 19 hs-), de relevancia clínica dudosa. Dado el pequeño número de ECA en cada subanálisis, la marcada heterogeneidad de los ECA (tamaño muestral -entre 29 y 297-, edad de los pacientes -entre 0 y 30 meses-, intervenciones -tipo y dosis de corticoides- y medidas de resultado) y la dirección conflictiva del potencial beneficio, indica que los resultados deben interpretarse con cautela. Todo apunta a que el tratamiento con corticoides no es beneficioso y, además, faltan datos sobre posibles efectos adversos (apenas notificados y examinados inadecuadamente). La única diferencia significativa fue un ligero beneficio en la duración de la estancia en los VRS+ (DMP= -0,67 días; IC95% -1,11 a -0,24), en contraposición a los datos procedentes de estudios in vitro. Con fines de comparación se calculó la dosis de corticoide equivalente a la prednisona (enfoque no exacto, pues no considera las diferencias farmacológicas). Esta revisión sistemática ha sido descatalogada recientemente de la *Cochrane*.
- Existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes.
- La evidencia existente puede considerarse indirecta, dado el pequeño número de ECA en cada subanálisis de la RS, la marcada heterogeneidad de los ECA (tamaño muestral, edad pacientes, intervenciones -tipo y dosis de corticoides- y medidas de resultado) y la dirección conflictiva del

potencial beneficio. Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (3 de los 10 ECA incluían primeros episodios).

- Podría existir equilibrio entre riesgos (potenciales, aunque poco constatados por el escaso tiempo de aplicación) y beneficios (escasos, con poca relevancia clínica y no consistentes). No existen estudios de evaluación de costes.

Preguntas al panel:

T.3.1.- ¿Son eficaces los corticoides nebulizados en el tratamiento de la BA?, ¿existe alguna pauta que sea más eficaz o segura?

T.3.2.- ¿Son eficaces los corticoides sistémicos en el tratamiento de la BA?, ¿existe alguna pauta que sea más eficaz o segura?

T.4.- RIBAVIRINA

Bases para la toma de decisiones:

Es el único tratamiento específico en la BA, dado que la ribavirina es un agente antivírico para la infección por VRS. Las recomendaciones iniciales de la AAP Committee on Infectious Diseases³⁴¹ en el año 1996 consideraban el uso de la ribavirina entre 3 y 7 días en aquellos niños con infección por VRS (confirmada o sospechosa) grave y/o que precisaran ventilación mecánica, así como en aquellos niños con enfermedades de base que pudieran tener mayor riesgo de complicaciones asociadas por el VRS. Si bien es a partir de 2003 cuando ya no se recomienda debido a su alto coste, eficacia dudosa y potencial efecto teratogénico en embarazadas.

En la tabla T-8 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-5 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- De los 13 ECA, cinco estudios encuentran diferencias. Los 2 estudios de Rodríguez y cols^{342, 343} encuentran diferencias significativas a favor de ribavirina, bien como mejoría en puntuación clínica y SatO₂ en el ingreso³⁴² o como menor tasa de procesos respiratorios a los 3 años³⁴³. Los 2 ECA de Hall y cols^{344, 345} encuentran diferencias significativas en la puntuación clínica, paO₂ y eliminación de VRS, similar al de Groothuis y cols³⁴⁶ y Englund y cols³⁴⁷. El estudio de Smith y cols³⁴⁸ haya diferencias en el tiempo de hospitalización y soporte respiratorio. De los 4 estudios de cohortes, sólo el de Edell y cols³⁴⁹ encuentran menor tiempo de hospitalización y menos episodios de hiperreactividad bronquial en la evolución.
- No existen evidencias de que la utilización de ribavirina pueda reducir la mortalidad de nuestra población de estudio, tal como se deduce de los distintos ECA publicados, así como de las dos RS: la inicialmente publicada en Archives of Pediatric Adolescent Medicine en 1996 por Randolph y Wang²⁸² y la reciente publicada en Colaboración Cochrane en 2007 por Ventre y cols²⁷⁶ (actualización de una previa publicada por los mismos autores en el año 2000²⁷⁷).
 - o La RS de Randolph y Wang²⁸² incluye un total de 8 ECA en los que se compara ribavirina nebulizada con placebo en niños con infección del tracto respiratorio inferior por VRS, de características heterogéneas y con muestras pequeñas y de calidad regular-baja. No se pudieron demostrar diferencias significativas en ninguna de las medidas analizadas, bien primarias (mortalidad e insuficiencia respiratoria) o secundarias (tiempo de hospitalización, necesidad de ventilación mecánica y/o oxigenoterapia, mejoría clínica o función pulmonar).
 - o La RS posterior de Ventre y cols²⁷⁶ incluye 11 ECA en los que se compara ribavirina nebulizada con placebo en lactantes y niños con infección del tracto respiratorio inferior por VRS y que, ha diferencia de la anterior RS²⁸², tiene mayor calidad

metodológica y realiza una revisión de la literatura en múltiples bases de datos. Se consideraron medidas de efecto del proceso agudo (mortalidad, incidencia de insuficiencia respiratoria, tiempo de hospitalización, dependencia de ventilación mecánica y/o oxigenoterapia, función pulmonar) y de seguimiento (recurrencia de síntomas respiratorios y/o sibilancias, estado de oxigenación, función pulmonar). La única diferencia significativa encontrada es un menor tiempo de ventilación mecánica (DME= -1,79 días, IC95% -3,37 a -0,21); destacar también una cierta mejoría en el tiempo de hospitalización (DME= -1,90 días, IC95% -4,59 a 0,90) y menor probabilidad de deterioro respiratorio (OR= 0,37, IC95% 0,12 a 1,18), sin diferencias significativas. Es preciso recordar los problemas de administración, efectos secundarios, costes económicos y teratogenicidad de la ribavirina.

- Existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la consideración de infecciones por VRS en la mayoría de los estudios (se trata de infecciones de vías respiratorias inferiores por VRS de distinta gravedad, no exclusivamente BA). El uso de agua como placebo resulta en un grupo control con desventajas, pues se aplica una solución aerosolizada más hipotónica que el suero fisiológico y con más riesgo de broncoespasmo (lo que puede favorecer el efecto potencialmente beneficioso de ribavirina en dichos ECA).
- Los pacientes son representativos de los atendidos en cuidados intensivos, por afectación grave de la infección VRS. El efecto observado tiene un escaso impacto clínico, por lo que no podemos predecir la magnitud de la respuesta al tratamiento si se considera quizás su potencial utilización en pacientes con infecciones respiratorias graves por VRS y/o en pacientes de alto riesgo (prematuros, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía hemodinámicamente significativa, inmunodeprimidos). Un estudio prospectivo sobre 750 niños con infección de vías respiratorias inferiores por VRS incluidos en la base de datos del grupo PICNIC³⁵⁰ no encontró ningún beneficio significativo (en hospitalización, tiempo de ventilación mecánica, ingreso en cuidados intensivos o mortalidad) por el uso de ribavirina en prematuros, niños con cardiopatía congénita o enfermedad pulmonar crónica.
- Existe un predominio de los riesgos (problemas de administración, efectos secundarios y teratogenicidad de la ribavirina) sobre los beneficios (cierta mejoría en algunas variables, no consistente entre los estudios y marginal en la mayoría de los casos), sin perder en cuenta los costes económicos de su administración (es un medicamento caro).

Preguntas al panel:

T.4.1.- ¿Es eficaz la ribavirina nebulizada en el tratamiento de la BA por VRS?

T.4.2.- ¿Es más útil la ribavirina en algún grupo de pacientes? (relación riesgo-beneficio)

T.5.- ANTIBIÓTICOS

Bases para la toma de decisiones:

Las GPC y estudios de revisión no recomiendan el uso de antibióticos a menos que haya preocupación por una complicación como la neumonía bacteriana secundaria u otra sobreinfección^{285, 351}. Esta conclusión se basa en trabajos que indican que existe un bajo riesgo de bacteriemia en los niños con BA y fiebre, tanto en retrospectivos (0-3,7%) como prospectivos (1-2%), lo que supone un riesgo aún inferior al de los niños con fiebre sin enfermedad vírica reconocible (que oscila entre 2 y 7%). Cuando se confirma una infección bacteriana en niños con BA es más frecuente que sea una infección de orina, siendo infrecuente la presencia de bacteriemia y/o meningitis²⁵⁸. Es frecuente la asociación BA y otitis media aguda (más del 50% de los pacientes en algunas series^{153, 166}); aunque el VRS puede ser causa de otitis media aguda, no es posible diferenciar de una sobreinfección bacteriana y su tratamiento es el habitual, dado que la otitis no afecta el curso de la BA. Sí se ha demostrado que los pacientes con BA grave que requieren ventilación mecánica presentan tasas elevadas de coinfección bacteriana^{164, 352}. En los apartados sobre factores

pronósticos y pruebas diagnósticas se realiza una revisión sistemática del riesgo de infección asociada a BA y la utilidad de las pruebas de cribado de infección

Sin embargo, los niños con BA reciben con frecuencia antibioterapia por la presencia de fiebre, por ser lactantes muy pequeños y/o ante la sospecha de sobreinfección bacteriana²⁵⁸. Aunque existen evidencias de que la infección por VRS no predispone a la sobreinfección bacteriana¹³² se ha estimado que entre el 57 y el 81 % de los lactantes diagnosticados de BA reciben antibióticos³⁵³. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de los antibióticos, no sólo en la BA sino también en la neumonía por VRS^{354, 355}.

En la tabla T-9 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-6 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- De los 4 ECA revisados, sólo el estudio de Tahan y cols³⁵⁶ encuentra que claritromicina redujo el tiempo de hospitalización y oxigenoterapia y el número de readmisiones, pero es un estudio con grandes limitaciones (dudoso método de aleatorización, pérdidas de un 30% y sin análisis por intención de tratar) y escasa potencia debido al pequeño tamaño muestral. Una reciente RS publicada en 2007 por Spurling y col²⁶² sólo considera el ECA de Field y cols³⁵⁷; por tanto, es una RS con limitaciones metodológicas importantes, con pequeño tamaño muestral (54 pacientes) y dudosa potencia para demostrar diferencias en la duración de síntomas y/o cultivo bacteriano en faringe.
- Existe un alto riesgo de sesgos, derivados del pequeño tamaño muestral y de la heterogeneidad global (tipo de antibiótico, duración, tipo de población, variables consideradas, etc) y consideración de distintas enfermedades respiratorias (no sólo BA).
- La evidencia aportada por estos estudios debe considerarse indirecta, ya que ni la población ni la intervención son apropiadas. Las medidas de efecto tienen escaso impacto clínico, pues las únicas diferencias significativas encontradas están pendientes de confirmación dadas las limitaciones del estudio en que se sustentan³⁵⁶. Se ha planteado que los macrólidos podrían contribuir en la BA con un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador³⁵⁶; si bien, el efecto observado con claritromicina parece de interés clínico marginal y podría relacionarse con la coexistencia de bacterias atípicas³⁵⁸. Tanto la naturaleza vírica de la BA como la débil información disponible no apoyan el uso sistemático de antibióticos; no obstante, podría estar justificado ante la presencia de un foco bacteriano documentado (otitis media aguda, neumonía, sinusitis, infección de orina, etc), principalmente en BA graves que precisen ventilación mecánica.
- Existe un predominio de riesgos (uso inapropiado de medicación antibiótica, favoreciendo la exposición innecesaria y sus consecuencias sobre resistencias bacterianas, efectos adversos y costes) sobre beneficios (posibilidad de tratar pacientes con infección bacteriana, pero son infrecuentes y no graves en su mayoría: principalmente infección de orina). No existen estudios de evaluación de costes.

Preguntas al panel:

T.5.1.- ¿Son eficaces los antibióticos en el tratamiento de la BA?

T.6.- SUERO SALINO HIPERTÓNICO

Bases para la toma de decisiones:

La combinación en la BA de edema de la pared de las vías respiratorias, desprendimiento de restos de tejido necrótico, aumento de la producción de moco y deterioro en la eliminación de secreciones bronquiales produce una obstrucción de vías respiratorias, hiperinsuflación, atelectasia y deterioro del intercambio gaseoso. Como el edema de las vías respiratorias y el taponamiento por moco son

características patológicas predominantes en la BA, puede ser beneficiosa cualquier modalidad terapéutica que pueda reducir estas alteraciones anatomopatológicas y mejorar la eliminación de las secreciones de las vías respiratorias.

Se ha observado que la solución salina hipertónica aumenta la depuración mucociliar de los pacientes normales y patológicos (asma, bronquiectasias, fibrosis quística y patologías rinosinusales). Los mecanismos de actuación del suero salino (SS) hipertónico son: romper los enlaces iónicos dentro del gel del moco, con lo que se consigue disminuir su viscosidad y elasticidad; provocar un flujo osmótico de agua hacia el interior de la capa de moco, con lo que se rehidrata y mejora su reología; estimular la movilidad filial mediante la liberación de prostaglandina E₂; reducir el edema de la pared, al absorber agua de la mucosa y submucosa; e inducir el esputo y la tos.

En la tabla T-10 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-7 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- De los 4 ECA, dos encuentran diferencias significativas de puntuación clínica en los días 2 y 3 (pero no en el día 1)^{359, 360} y un ECA diferencias en días de hospitalización³⁶¹. En la RS de la Colaboración Cochrane publicada en 2008 por Zhang y cols²⁷⁸, se incluyen estos 4 ECA. El SS al 3% usado junto a broncodilatadores ofrece los siguientes resultados: a) La duración de la hospitalización, se podría disminuir en casi un día (25,9% de reducción respecto al GC), diferencia que podría tener un importante impacto económico (dada la prevalencia de la BA); b) El estado clínico (escala de síntomas) en los tres primeros días podría reducirse un 20% respecto al GC; ese efecto parece ser mejor en pacientes ambulatorios que en ingresados (en los que sólo se alcanza una diferencia estadísticamente significativa el segundo día de ingreso). Aunque se constató un reducción del 33% en la tasa de hospitalización en el ECA con pacientes ambulatorios³⁵⁹, no fue estadísticamente significativa por la pequeña muestra (65 pacientes).
- Existe un riesgo intermedio de sesgos por el pequeño tamaño muestral, que condiciona que no tenga el poder estadístico suficiente para encontrar diferencias en algunas medidas (ej. tasa de hospitalización). No se realizó análisis por intención de tratar en 3 de los 4 ECA³⁵⁹⁻³⁶¹ (si bien el número de retiradas después de la aleatorización fue pequeño, por lo que existe poca probabilidad de sesgo), ni se controlaron las cointervenciones con broncodilatadores (en 3 ECA y en el restante³⁶² el uso de broncodilatadores ocurre hasta en el 60% de la población).
- La evidencia aportada por estos estudios puede ser considerada directa, pues la población e intervención se han definido bien y son apropiadas y las medidas de efecto (disminución del tiempo de hospitalización y sintomatología) son de interés clínico. Su resultado es consistente en los ECA individuales y en la RS. La validez externa es correcta, tanto en BA hospitalizados como ambulatorios. La evidencia de los estudios presentados permite considerar el SS al 3% (usado junto a broncodilatadores) como un tratamiento moderadamente efectivo y seguro en los lactantes con BA.
- La relación entre riesgos (no constatados), beneficios (en días de hospitalización, mejoría clínica en los 3 primeros días y potencial disminución de la hospitalización según la RS) y costes (prácticamente nulo, salvo la adquisición del nebulizador) es francamente favorable. En todos los ECA se confirma la ausencia de efectos adversos, pero no es posible descartarlos dado el pequeño tamaño muestral alcanzado. El efecto secundario teórico y conocido de la nebulización de solución salina hipertónica es el broncoespasmo agudo, que no se constata en estos ECA posiblemente por la administración conjunta con broncodilatadores.

Preguntas al panel:

T.6.1.- ¿Es eficaz el suero salino hipertónico nebulizado en el tratamiento de la BA?, ¿existe alguna pauta que sea más eficaz o segura?

T.6.2.- ¿Debe usarse asociado a broncodilatadores o adrenalina?

T.7.- INMUNOGLOBULINAS

Bases para la toma de decisiones:

La inmunoglobulina frente a VRS y los anticuerpos monoclonales humanizados frente al VRS (palivizumab) se han estudiado preferentemente en la prevención de la infección aguda en lactantes de alto riesgo, pero su papel en la infección ya establecida ha sido menos explorado.

En la tabla T-11 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-8 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Se encuentran 4 ECA (tres con inmunoglobulina IV y uno aerosolizada). No se observan diferencias significativas en los ECA con inmunoglobulina IV, salvo presencia de mayor título de anticuerpos neutralizantes frente a VRS ³⁶³, que no se correlacionó con variables de interés clínico. El ECA con inmunoglobulina aerosolizada encuentra menos apneas en el tercer día (pero no los días 1, 2, 6 ó 7) y menos necesidad de presión positiva, con mínimo valor clínico ³⁶⁴. Los efectos se valoran durante la administración del tratamiento y hospitalización, no a más largo plazo. En una RS de la Colaboración Cochrane publicada en 2006 por Fuller y cols ²⁷⁵ y que incluye estos 4 ECA no se pudo realizar metanálisis por la escasez de estudios, la falta de mediciones comparativas y la gran heterogeneidad de los resultados evaluados; en sus comentarios no se apoya el uso de inmunoglobulinas en BA.
- Existe un riesgo moderado de sesgos, derivados del pequeño tamaño muestral y de la consideración de que los 3 ECA con inmunoglobulina IV han sido financiados por la industria farmacéutica ^{363, 365, 366}.
- La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado con la inmunoglobulina IV (sin interés clínico) y aerosolizada (escaso interés, basado en un único ECA). Los pacientes incluidos tienen infecciones por VRS diferentes a la BA. Las dosis y pautas de administración de la inmunoglobulina son suficientes para evaluar la intervención.
- El balance entre riesgos (potenciales), beneficios (no constados) y costes (elevados) es desfavorable. Se constatan los efectos adversos en 3 ECA: sólo destaca, en el caso de la inmunoglobulina aerosolizada, que se observa un marcado aumento de la salivación en la primera hora de la administración

Preguntas al panel:

T.7.1.- ¿Es eficaz la inmunoglobulina IV en el tratamiento de la BA?

T.7.2.- ¿Es eficaz la inmunoglobulina aerosolizada en el tratamiento de la BA?

T8.- TRATAMIENTO DEL FRACASO RESPIRATORIO

Bases para la toma de decisiones:

T.8.a.- OXIGENOTERAPIA

Es necesario administrar oxígeno suplementario en los pacientes hipóxicos si bien no existe consenso sobre el punto de corte crítico. En el compendio resumen de National Guideline Clearinghouse sobre BA ²⁶⁰, las tres GPC recomiendan la oxigenoterapia cuando la SatO₂ cae por debajo de un umbral, con pequeñas diferencias: <90% (AAP) ²⁵⁸, <91% (CCHMC) ²⁵⁹, o ≤ 92% (SIGN) ¹². También existen pequeñas diferencias respecto a cuando se debe retirar el suplemento de oxígeno: si SatO₂ >90% con mínima

dificultad respiratoria y adecuada ingesta oral (AAP)²⁵⁸ o si SatO₂ >94% (CCHMC)²⁵⁹. A medida que el curso clínico mejora no es necesario la monitorización continua de la SatO₂^{258, 259}.

En la GPC de la AAP se considera el punto de corte de SatO₂ en 90%, por debajo del cual se indicará aportar suplemento de oxígeno y por encima suspenderlo (si presenta mínima dificultad respiratoria y adecuada pauta de alimentación). Este punto de corte es inferior al publicado en otras publicaciones y cuyo potencial beneficio es disminuir la necesidad de hospitalización por ese criterio y el potencial perjuicio es proveer una inadecuada oxigenación³⁶⁷. Según la curva de disociación de la hemoglobina si la SatO₂ es >90% implica que grandes incrementos de paO₂ se asocian con pequeños aumentos en SatO₂; por el contrario, si la SatO₂ es <90% un pequeño descenso de la paO₂ se asocia con importante descenso de la SatO₂.

El mayor control de la SatO₂ se ha citado como uno de los motivos de que las tasas de hospitalización en la BA se haya incrementado en los últimos años, sin cambio significativo en la mortalidad. Es necesario estandarizar los puntos de corte de la SatO₂ con importancia para la hospitalización y la diferencia mínima clínicamente importante de esta medida de resultado.

T.8.b.- SOPORTE RESPIRATORIO

En el manejo de la BA puede ser necesario soporte respiratorio, bien para el manejo de las apneas recurrentes o para el fracaso respiratorio. Se han utilizado distintas modalidades de soporte respiratorio en la BA (ventilación con presión positiva intermitente³⁶⁸⁻³⁷⁰, CPAP^{371, 372}, presión extratorácica negativa³⁷³, ventilación de alta frecuencia³⁷⁴ y oxigenación con membrana extracorporea^{180, 375}), pero no se han estudiado con el diseño de ECA que permita comparar su eficacia y/o seguridad.

En aquellos pacientes con hipoxia y/o hipercapnia refractarias y secundarias a una BA grave está indicada la realización de ventilación asistida. No existen sin embargo evidencias claras sobre cuál es la modalidad ventilatoria de elección. Se ha propuesto el uso de CPAP o BiPAP como una alternativa o paso intermedio, antes de la ventilación invasiva, de forma particular en aquellos pacientes con crisis de apnea frecuentes. La CPAP contribuye a disminuir el trabajo respiratorio, prevenir atelectasias y mejorar la distribución de gases en vías aéreas con obstrucción. Cuando se requiere ventilación mecánica, la mayoría de los autores prefieren modos ventilatorios controlados por presión, con frecuencias bajas, tiempos inspiratorios cortos, espiración prolongada y picos de presión lo más bajos posible, para tratar de minimizar el riesgo de atrapamiento y prevenir el barotrauma, aun a expensas de provocar una hipercapnia (hipercapnia permisiva). Las técnicas de ventilación no invasiva han mostrado un alto porcentaje de éxito en la BA, habiéndose estudiado distintos parámetros que pueden predecir el éxito o el fracaso de la técnica³⁷⁶.

En aquellos casos que no responden a la ventilación mecánica convencional existe información a favor del uso de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), principalmente en el caso de neumonías por VRS que desarrollan un síndrome de distrés respiratorio agudo. Finalmente, en los casos refractarios a todas las modalidades anteriores, se ha comprobado que la ECMO puede ser beneficiosa, con altas tasas de supervivencia, aunque con una morbilidad significativa³⁷⁷⁻³⁷⁹.

Apenas se ha estudiado las distintas modalidades de soporte respiratorio en la BA con el diseño experimental. Es en el caso de la CPAP donde encontramos algunos recientes estudios al respecto. En la tabla T-12 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-9 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Los 4 estudios (un ECA aleatorizado con diseño cruzado³⁸⁰ y 3 estudios observacionales unicéntricos³⁸¹⁻³⁸³) encuentran diferencias significativas, pero en variables subrogadas (medidas gasométricas) y a corto plazo y que no se corresponden con mejoría en la duración del ingreso.
- Existe un riesgo elevado de sesgos, derivados de las limitaciones propias de los estudios observacionales, pequeño tamaño muestral, variables primarias subrogadas y a corto plazo. En el ECA de diseño cruzado no hubo cegamiento.
- La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios en parámetros gasométricos (principalmente paCO₂ y SatO₂), sin correlación con otras medidas de mayor impacto clínico

(ingreso y duración). Aunque los pacientes parecen apropiados (BA grave en <1-2 años ingresados en cuidados intensivos) y la administración de CPAP (en algunos estudios con heliox) es reproducible, los resultados proceden básicamente de estudios observacionales, con los potenciales sesgos reseñados.

- El balance de riesgos (método de ventilación no invasiva, sin efectos adversos constatados) y beneficios (mejoría clínica y gasométrica a corto plazo) puede ser favorable en las BA moderada-graves, especialmente por la posibilidad de evitar intubación y ventilación mecánica de estos pacientes. No existen estudios de evaluación de costes.

T.8.c.- HELIOX

El heliox es una mezcla gaseosa (de helio y oxígeno) de menor densidad que el aire y se ha empleado con éxito en el tratamiento sintomático de múltiples enfermedades respiratorias de tipo obstructivo (inicialmente para aliviar obstrucciones de vías respiratorias superiores). Aunque están disponibles distintas mezclas, la más habitual es la proporción de 79% de helio y 21% de oxígeno. Así, cuando el nitrógeno del aire se sustituye por helio, disminuye la resistencia de las vías aéreas debido a la menor densidad de los gases inspirados y se requiere menos energía mecánica para la ventilación pulmonar. Al sustituir el nitrógeno del aire inspirado por helio, que tiene una densidad 7 veces menor, se obtiene una mezcla gaseosa con menor densidad que el aire ambiente, disminuye el número de Reynolds y el flujo es más laminar. Esto hace que disminuya la resistencia de la vía aérea y se reduzca el trabajo respiratorio del paciente. Es por ello que el heliox se utiliza principalmente en entidades médicas que impliquen una disminución en el diámetro de las vías respiratorias (y, por consiguiente, una mayor resistencia de las vías respiratorias), como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disfunción de cuerdas vocales, crup y, también, en BA. El heliox puede mejorar el intercambio gaseoso, la ventilación pulmonar y, debido a su alto coeficiente de difusión, también la eliminación de CO₂.

En la tabla T-13 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-10 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Existen 3 ECA³⁸⁴⁻³⁸⁶ con calidad media publicados entre 1998 y 2006. También hay dos estudios prospectivos intervencionales no aleatorizados^{387, 388} y una serie de casos³⁸⁹. Tres estudios no encuentran diferencias. Dos ECA encuentran mejoría en la puntuación clínica a corto plazo^{384, 386}, de dudosa relevancia clínica. Un estudio observacional (no enmascarado y sin cegamiento) encuentra mejoría en los parámetros clínicos, pero sin mejora en los parámetros de la oxigenación³⁸⁷. Las diferencias de eficacia y necesidad de ventilación mecánica entre estudios pueden deberse al momento de inicio del tratamiento con heliox y a la gravedad de la insuficiencia respiratoria. Existe una escasa consistencia entre los tres estudios experimentales (2 con diseño paralelo y 1 con diseño cruzado) y entre los tres observacionales (2 estudio prospectivos no aleatorizados y 1 serie de casos). Los 2 ECA de mayor calidad encuentran datos discordantes^{385, 386}. Los resultados discordantes de los estudios observacionales prospectivos pueden explicarse, en parte, por el hecho de que en un estudio el heliox se administra de forma continua (encuentra beneficio)³⁸⁷ y en otro sólo se utiliza como fuente de nebulización (no encuentra beneficio)³⁸⁸.
- Existe un riesgo alto de sesgos, derivados de los defectos de diseño, mayores en los estudios observacionales que en los experimentales.
- La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, basado en pequeños cambios clínicos a muy corto plazo. Aunque los pacientes parecen apropiados (BA grave en <2 años ingresados en cuidados intensivos) y la administración de heliox definida (aunque a variables concentraciones) los resultados significativos proceden de 2 ECA de pequeño tamaño muestral y de un estudio observacional.
- El balance entre riesgos (medicación muy segura) y beneficios (mejoría clínica a corto plazo de dudosa relevancia clínica) es parcialmente favorable, pero muy dependiente de los costes de su aplicación (no existen estudios).

T.8.d.- SURFACTANTE

La detección de alteraciones cualitativas y cuantitativas en el surfactante de lactantes con BA grave, constituye la base racional para la suplementación terapéutica de surfactante exógeno. El surfactante es una agente tensioactivo compuesto por proteínas y fosfolípidos que se produce en los neumocitos tipo 2, bien conocido en patología respiratoria neonatal para mejorar la estabilización alveolar al disminuir la tensión superficial. De sus cuatro componentes proteicos (A, B, C, y D), dos de ellos (A y D) tienen la capacidad de unirse a reconocidos marcadores en la superficie de bacterias y virus y facilitar su eliminación por el sistema inmune. Estas funciones también se han comprobado en el caso de la BA por VRS^{390, 391}. En este sentido, no está claro si el uso del surfactante en BA por otros virus pudiera ser diferente.

En la tabla T-14 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-11 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Existen 3 ECA, bien con Curosurf a 50 mg/Kg (2 a 3 dosis)^{392, 393} o con Survanta a 100 mg/kg (2 dosis)³⁹⁴. Los 3 ECA encuentran diferencias significativas, bien datos de mejoría clínica (menos días de ingreso en cuidados intensivos y menos días de ventilación mecánica)³⁹²⁻³⁹⁴, gasométricos (mejoría en paO_2 y $paCO_2$ a las 24 y 48 hs)^{392, 393} y/o de función pulmonar (mejoría del índice ventilatorio e índice de oxigenación)³⁹⁴. La RS de la Colaboración Cochrane publicada en 2006 por Ventre et al²⁷⁹ incluye los 3 ECA comentados e identifica también algunos estudios en los que se evalúa el surfactante en niños con infecciones respiratorias inferiores, si bien no cumplen los criterios de inclusión para la RS, pues son estudios con patologías respiratorias diversas en los que una proporción de la población son VRS+³⁹⁵⁻³⁹⁷. Dado que en la revisión sistemática el mayor efecto provenía del ECA que no incluía un protocolo para el manejo de la ventilación mecánica y otras terapias³⁹², se realizó un análisis de sensibilidad con los 2 ECA más homogéneos en estos aspectos (y que incorporan estrategias de ventilación menos agresivas y protocolizan el uso de otras terapias de soporte)^{393, 394}: a) Días de UCI: en el global (3 ECA): DMP= - 3,3 (-6,38 a 1,23); p= 0,04; en el análisis de sensibilidad (2 ECA): DMP= -1,81 (-2,42 a -1,19); p<0,00001. b) Días de ventilación mecánica: en el global (3 ECA): DMP= - 2,6 (-5,34 a 0,18); p= 0,07; en el análisis de sensibilidad (2 ECA): DMP= -1,21 (-1,67 a -0,75); p<0,00001.
- El riesgo de sesgos es alto, en relación con el pequeño tamaño muestral de los ECA, la ausencia de enmascaramiento y no utilización de placebo en el grupo control en dos de los ECA^{392, 393}. Además los ECA incluyen pacientes VRS+ y VRS-, lo que puede variar la respuesta deseada al surfactante.
- La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, pues los ECA individuales y el metanálisis constata diferencias clínicas y gasométricas, con potencial interés clínico (2-3 días menos de ingreso en cuidados intensivos y 1-2 días menos de ventilación mecánica). Aunque los pacientes parecen apropiados (BA grave que precise ventilación mecánica), falta por definir la forma de aplicación del surfactante (en relación con la modalidad de soporte respiratorio).
- La administración de surfactante en lactantes con BA grave que precisan ventilación mecánica parece una alternativa eficaz y segura, si bien los resultados provienen de 3 pequeños ECA de calidad limitada. Las evidencias existentes, aunque limitadas, sugieren un efecto beneficioso clínico y gasométrico, así como una mejoría de la función pulmonar, en las primeras 60 horas de su aplicación. Cabe considerar si estas pruebas científicas son suficientes para la utilización de surfactante en los pacientes con BA grave por VRS que precisan ventilación mecánica (de forma específica, en el subgrupo de pacientes que presentan SDRA inducido por VRS).
- La relación entre beneficio (menor días de ingreso en cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica) y riesgo (nulo) es favorable en los casos de BA grave que precisan ventilación mecánica. No existen estudios de evaluación de costes al respecto, pero es preciso tener en cuenta que las preparaciones de surfactante (porcino, bovino, sintético) son caras.

T.8.e.- METILXANTINAS

Aproximadamente el 20 % de los niños ingresados con BA padecen alguna forma de apnea. En ese caso el uso de metilxantinas (teofilina y cafeína) podría estar justificado, aunque no hay ECA al respecto. Los

estudios disponibles hasta la fecha ^{398, 399}, no han encontrado efectos beneficiosos tras la administración de teofilina a estos pacientes. En una revisión realizada sobre el papel de las metilxantinas en la prevención o tratamiento de las apneas asociadas a la BA, sólo se encuentra limitada evidencia de un estudio retrospectivo ⁴⁰⁰ y dos casos clínicos ^{401, 402} (en un total de 10 pacientes) y en el que se percibe una favorable respuesta en la disminución de las pausas de apnea y prevención de la ventilación mecánica por apneas.

T.8.f.- HUMEDAD AMBIENTAL

A pesar de su uso prácticamente generalizado, sorprende que existan muy pocos estudios que evalúen el papel de la nebulización/humidificación templada en el tratamiento de la BA. En ellos no se ha demostrado que la nebulización/humidificación templada sea beneficiosa, y tampoco existen pruebas de que la humidificación en sí misma tenga ningún efecto positivo para estos pacientes, entre otras razones porque son pocas las gotas de vapor que alcanzan el tracto respiratorio inferior, donde se espera actúe licuando las secreciones². Por otra parte, no está muy claro si la humidificación es totalmente inocua en estos pacientes.

T.8.g.- ÓXIDO NÍTRICO

No existen evidencias de que el óxido nítrico pueda ser beneficioso, ni como vasodilatador pulmonar, por la baja incidencia de hipertensión pulmonar en estos pacientes ⁴⁰³, ni tampoco por sus efectos broncodilatadores ⁴⁰⁴. Este tratamiento se reserva para BA graves refractarias a las modalidades convencionales de ventilación mecánica.

Preguntas al panel:

T.8.1.- ¿Debe hacerse alguna recomendación específica sobre el tipo de soporte respiratorio en la BA?

T.8.2.- ¿Existen criterios clínicos que delimiten los pacientes que requieren un aumento del soporte respiratorio (CPAP, ventilación con presión positiva intermitente, ventilación de alta frecuencia y oxigenación con membrana extracorpórea)?

T.8.3.- ¿Es eficaz el heliox en el tratamiento de la BA?, ¿existe alguna pauta que sea más eficaz o segura?

T.8.4.- ¿Es eficaz el surfactante en el tratamiento de la BA?, ¿existe alguna pauta que sea más eficaz o segura?

T.8.5.- ¿Son eficaces las metilxantinas en el tratamiento de la BA?

T.8.6.- ¿Es eficaz el óxido nítrico en el tratamiento de la BA?

T.9.- FISIOTERAPIA

Bases para la toma de decisiones:

La fisioterapia actúa ayudando a los lactantes con BA a expulsar las secreciones y disminuir el esfuerzo respiratorio. Aunque se emplea de forma habitual en algunos países (ej. Francia), no existen evidencias directas que demuestren que la fisioterapia respiratoria sea beneficiosa en estos pacientes.

En la tabla T-15 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-12 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Los 3 ECA sobre fisioterapia respiratoria (en distintas modalidades, que se describe como percusión, drenaje y aspiración nasofaríngea) ⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁷ aplicada dos veces al día no encuentran

diferencias significativas. La RS realizada en la Colaboración Cochrane en el año 2006 por Perrotta y cols²⁷¹ incluye los 3 ECA previos y no permite ofrecer un resultado cuantitativo procedente del metanálisis, pues los estudios originales no aportan valores combinables.

- Existe un alto riesgo de sesgos en relación con el pequeño tamaño muestral de los ECA y la escasa definición de los grupos de inclusión-exclusión, así como de las diferentes intervenciones analizadas. Cabe considerar la ausencia de un placebo válido en los estudios y la selección de una variable de interés (duración del ingreso) con poca probabilidad de disminuir con la fisioterapia.
- La evidencia existente puede considerarse indirecta debido a la calidad de los ECA, pobre definición de pacientes e intervención (distintas modalidades, pero principalmente basado en técnicas de vibración y percusión). Los resultados no son aplicables a enfoques que emplean técnicas más suaves de fisioterapia (aceleración pasiva del flujo espiratorio). Con la información clínica disponible se podría considerar que la fisioterapia no mejora la estancia hospitalaria ni la puntuación clínica de gravedad en lactantes con BA.
- Existe un predominio de riesgos (estrés de su administración a un paciente con disnea, tiempo y personal para su administración) sobre beneficios (no diferencias en movilidad y limpieza de secreciones, ni en prevención de atelectasias). No existen estudios de costes.

Preguntas al panel:

T.9.1.- ¿Es eficaz la fisioterapia en el tratamiento de la BA?, ¿existe alguna pauta que sea más eficaz o segura?

T.10.- OTROS TRATAMIENTOS

Bases para la toma de decisiones

Existen otros tratamientos para los que las evidencias existentes son anecdóticas o claramente insuficientes para establecer una recomendación en el momento actual, pero en las que nuevos estudios podrían aclarar su papel, aunque parecen poco justificados. Entre ellos destacarían: ketamina⁴⁰⁸, dimetil sulfóxido⁴⁰⁹, y algunos otros ECA que se comentan a continuación.

T.10.a.- DNAsa RECOMBINANTE HUMANA

La DNAsa es un agente mucolítico que, al aplicarse nebulizado, actúa mejorando la eliminación de las secreciones de vías respiratorias. Ha sido demostrado que la DNAsa reduce la viscosidad del esputo, mejora la función pulmonar y reduce el número de exacerbaciones pulmonares en pacientes con enfermedad pulmonar moderada y ha sido especialmente utilizado en pacientes con fibrosis quística. Se asume un papel similar en la BA.

En la tabla T-16 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-13 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Existen 2 ECA de alta calidad: DNAsa recombinante nebulizada 2,5 mg, bien cada 12 horas (hasta el alta)⁴¹⁰ o cada 24 horas (5 días o hasta el alta)⁴¹¹. La única diferencia significativa encontrada (mejoría en la evolución radiológica)⁴¹¹ es clínicamente irrelevante.
- Es poco probable que existan sesgos, si bien un estudio fue financiado por la industria farmacéutica⁴¹⁰ (aunque se insiste en que el laboratorio no influyó en ningún apartado del estudio).

- La evidencia existente puede considerarse directa debido a la calidad de los ECA y adecuada definición de población e intervención. La muestra de pacientes es representativa de nuestro medio (lactantes <24 meses ingresados por BA VRS+). En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, los estudios presentados permiten considerar que no es útil la DNAsa recombinante nebulizada.
- El balance entre riesgos (probables), beneficios (sin interés clínico) y costes (elevados) es desfavorable a la intervención.

T.10.b.- INTERFERÓN

La producción de interferón (IFN) está disminuida durante la infección por VRS⁴¹², de ahí su potencial interés terapéutico.

En la tabla T-17 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-14 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Existen 2 ECA de baja calidad: IFN α 2a IM a 50.000 UI/kg/día (3 días)⁴¹³ o 70.000 UI/kg/día (5 días)⁴¹⁴. También se detecta un ECA previo sobre IFN α 2a vía intranasal para infección por VRS, pero en población voluntaria de 18 a 55 años, no en la infancia⁴¹⁵. La única diferencia significativa encontrada (cambios de puntuación a partir 2º día)⁴¹³ es clínicamente irrelevantes (y sin relación con una menor diseminación viral) como para considerar un fármaco IM de estas características en el tratamiento de la BA.
- Existe un riesgo alto de sesgos, derivados de la baja calidad y pequeño tamaño muestral.
- La evidencia existente puede considerarse indirecta debido a la calidad de los ECA, si bien existe adecuada definición de la población e intervención. La muestra de pacientes es representativa de nuestro medio (lactantes <24 meses ingresados por BA VRS+). En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, los estudios presentados permiten considerar que no es útil el IFN α 2a IM.
- El balance entre riesgos (potenciales), beneficios (escasos y poco relevantes) y costes (elevados) es desfavorable a la intervención.

T.10.c.- FUROSEMIDA

En la tabla T-18 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo T-15 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Existen 2 ECA. El publicado por Van Beer y cols en 1995 (dos fases de intervención: en 28 pacientes con BA aguda y en 19 pacientes con sibilancias recurrentes)⁴¹⁶ y el publicado por Bar y cols en 2008⁴¹⁷. Ningún estudio encuentra diferencias significativas.
- Existe alto riesgo de sesgos por el pequeño tamaño muestral. El estudio de Bar y cols⁴¹⁷ es de alta calidad, pero con tamaño pequeño (calculado para demostrar una diferencia de 3 en el RDAI, pero puede ser insuficiente para el resto de medidas).
- La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, debido a la calidad de los ECA, con aceptable definición de población (lactantes <18 meses con primer episodio de sibilancias en el contexto de un catarro de vías altas) e intervención (furosemida nebulizada, bien 10 mg en 10 minutos y dosis única⁴¹⁶ o 2 mg/kg/8 hs durante el ingreso).
- No se constatan efectos adversos en los 2 ECA, pero tampoco beneficios en su aplicación. No existen estudios de evaluación de costes.

T.10.d.- MONTELUKAST

Un reciente ECA multicéntrico de calidad ⁴¹⁷, realizado en lactantes <24 meses hospitalizados con primer episodio de BA moderada-grave confirma la ausencia de efecto clínico (e inmunológico) de montelukast (4 mg/día granulado) durante el ingreso; incluso se aprecia una leve tendencia a una recuperación más lenta en el grupo de intervención. Aunque es un estudio con pequeño tamaño muestral (23 casos en grupo de montelukast y 30 en grupo placebo) se ajusta al estimado que permitiría detectar un 30% de diferencia de la medida principal de efecto (días de hospitalización).

T.10.e.- VITAMINA A

La detección de concentraciones séricas anormalmente bajas de vitamina A en lactantes con BA por VRS y su correlación con la gravedad del proceso ⁴¹⁸⁻⁴²⁰ originaron diversos estudios sobre su suplementación terapéutica que, sin embargo, demostraron una ausencia total de beneficios ⁴²¹⁻⁴²³ e incluso una prolongación del tiempo de estancia media en los pacientes con infección por VRS ⁴²³. Dado que los últimos estudios datan de 1996 es improbable que se continúe en esta línea de trabajo.

T.10.f.- HIERBAS MÉDICAS CHINAS

El único ECA disponible en este sentido es un estudio chino de 1993 ⁴²⁴ que obtiene que el tratamiento herbal Shuan Huang Lian mejora sintomáticamente a los pacientes con BA y disminuye su estancia media hospitalaria, basándose en las propiedades virostáticas e inductoras de producción de interferón de estas sustancias ⁴²⁵. Ahora bien, las diferencias estadísticamente significativas del estudio de Kong y cols ⁴²⁴ deben valorarse en base a las múltiples limitaciones del ECA (muestra pequeña y sin cálculo del tamaño muestral, criterios de inclusión y exclusión imprecisos, no se especifica método de aleatorización, no hay descripción de la variable principal de interés, simple ciego y no control de covariables) y a que el grupo control (antibióticos) es una práctica sin ningún fundamento con la práctica clínica habitual.

Preguntas al panel:

- T.10.1.- ¿Es eficaz la DNAs recombinante nebulizada en el tratamiento de la BA?
- T.10.2.- ¿Es eficaz el interferón IM en el tratamiento de la BA?
- T.10.3.- ¿Es eficaz la furosemida nebulizada en el tratamiento de la BA?

Tabla T-1

<p>Objeto de estudio: Salbutamol nebulizado</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 16 ECA con calidad media-baja (sólo 4 estudios presentaron una calidad $\geq 4/5$)^{302, 303, 426, 427} y publicados entre 1990 y 2008.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los trabajos es pequeño (GI entre 11 y 52 y GC entre 8 y 42 pacientes); un ECA con diseño cruzado con 11 pacientes⁴²⁶. Edad <24 meses en todos los casos (en 3 ECA no se define edad de pacientes); 4 ECA con intervalo inferior: 1 en <18 meses⁴²⁸, 1 en <15 meses³⁰⁶, 1 en <12 meses³⁰³ y 1 en <6 meses⁴²⁹. 12 estudios especifican primer episodio de BA, que son los estudios que permiten excluir los casos de asma del lactante entre la población. 2 estudios consideran infecciones exclusivas por VRS. 8 ECA en niños hospitalizados^{303, 304, 429-434}, 5 en urgencias^{196, 302, 305, 427, 435}, 1 en UCI⁴²⁶ y 2 en urgencias y atención primaria^{306, 428}.</p>
<p>Intervención:</p> <p>Salbutamol nebulizado con diferentes dosis e intervalos: de 0,15 mg/Kg/dosis (dosis preferente en los estudios) a dosis totales de 2,5 mg. Generalmente se aplican de 1 a 3 dosis en los estudios y con intervalos variables (30 min, 1, 2, 3, 4 o 6 hs). La duración del tratamiento se limitó al momento de ingreso.</p>
<p>Comparación:</p> <p>Se compara en 15 estudios con placebo (suero fisiológico, asociando bromuro de ipatropio en tres de ellos)^{196, 302-306, 427-435}, en 1 con bromuro de ipatropio⁴³¹ y 1 con salbutamol en MDI⁴²⁶.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Las medidas principales de efecto son muy variables. Principalmente diferencias en la puntuación clínica, SatO2 e ingreso. Se han utilizado muy variadas escalas de puntuación clínica, siendo pocos los que utilizaron las parcialmente validadas (RDAI o RACS). Las puntuaciones clínicas se informaron de dos maneras: mejoría en la puntuación clínica (variable dicotómica) o puntuación clínica promedio (variable continua)</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Seguimiento a corto plazo, durante el ingreso (generalmente se miden diferencias entre las dosis de aplicación del salbutamol).</p>

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:

11 ECA no encuentran diferencias. 2 ECA encuentran diferencias significativas a favor de GI^{302, 303} en relación con diferencias en la puntuación de síntomas, sin relevancia clínica. 1 ECA encuentra diferencias significativas en contra del GI³⁰⁴ con empeoramiento de la SatO2, pero también sin relevancia. 2 ECA encuentra diferencias significativas con datos discordantes^{196, 305}, con leves mejorías clínicas en el GI, pero con incremento en el porcentaje de ingresos. En general, las diferencias son clínica y estadísticamente muy poco importantes y contradictorias.

Existen dos RS (con MA) fundamentales sobre los broncodilatadores en el tratamiento de la BA: la inicialmente publicada en Pediatrics en 1997 por Flores y Horwitz²⁸⁰ y la reciente publicada en Colaboración Cochrane en 2006 por Gadomski y cols²⁶³ (actualización de una previa publicada por Kellner en el año 2000²⁶⁴).

El estudio de Flores y Horwitz²⁸⁰ incluye un total de 8 ECA en el que se compara únicamente beta-2-agonistas (salbutamol) con placebo en lactantes con BA (5 ECA en pacientes ambulatorios -251 pacientes- y 3 ECA en pacientes ingresados -82 pacientes-). No se combinaron los resultados de los ECA en pacientes hospitalizados debido a la heterogeneidad existente en cuanto a criterios de selección, características de los pacientes, modo de administrar la intervención y variables de resultado medidas. En los ECA en pacientes ambulatorios solo se detecta una mejoría mínima en la SatO2 (DMP= 1,2, IC95% 0,8 a 1,6) y en la FC (DMP= 1,4; IC95% 0,8 a 2), sin cambios en la FR y la tasa y duración de la hospitalización. Este efecto a corto plazo sobre la pequeña mejoría en la SatO2 y el leve incremento en la FC, aunque presentan diferencias significativas, tienen un interés clínico marginal.

El estudio de Gadomski y cols²⁶³ incluye un total de 22 ECA en el que se compara cualquier tipo de broncodilatador (beta-2-agonistas, agentes adrenérgicos y anticolinérgicos, y por cualquier vía de administración) con placebo en lactantes con BA: salbutamol nebulizado en 17 ECA, salbutamol oral en 4, bromuro de ipatropio en 8, metaproterenol en 1 y fenoterol en 1 (hay más intervenciones que ECA, debido a que en varios estudios se compara más de un fármaco y/o varias vías de administración). Existe evidencia de efecto estadísticamente significativo (pero de muy escasa importancia clínica) de los broncodilatadores para mejorar en las BA en régimen ambulatorio la puntuación de síntomas (DME= -0,68; IC95% -0,87 a -0,49) y la SatO2 (DMP= -0,84; IC95% -1,59 a -0,10), siendo menor en BA hospitalizadas. Estos resultados, sin embargo, no se tradujeron en una disminución del porcentaje de ingresos, ni su duración. Además, el subgrupo de ECA donde el efecto beneficioso era más marcado, era también el más débil desde el punto de vista metodológico, sobre todo por la inclusión de pacientes >12 meses con sibilancias (posiblemente no todos BA, dado que un porcentaje correspondería a pacientes asmáticos). Los criterios de inclusión de la población de estudio en algunos ECA incorporaba lactantes con sibilancias recurrentes, lo que puede haber sesgado los resultados a favor de los beta-2-adrenérgicos.

Consistencia entre estudios:

La consistencia de los estudios es escasa, como se aprecia en el apartado previo. De los 4 ECA de mayor calidad (≥4/5), en un caso de se obtiene algún resultado significativo poco relevante a favor del GI³⁰³, pero no en los otros^{302, 426, 427}.

En la revisión sistemática²⁶³ se divide el análisis en dos subgrupos (pacientes hospitalizados y ambulatorios): se obtiene inferior mejoría en la puntuación clínica y SatO2 en los pacientes hospitalizados que en los ambulatorios. Los estudios demuestran que los broncodilatadores mejoran discretamente las puntuaciones clínicas de niños con BA leve y moderada, aunque no producen una mejoría significativa en la SatO2 ni disminuyen el porcentaje y duración de los ingresos.

Precisión de las estimaciones:

Escasa precisión de las estimaciones por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los ECA. Pero mejora en los resultados expuestos en la revisión sistemática²⁶³. El número de estudios que utilizaron medidas de resultado similares sigue siendo pequeño, lo cual limita la confianza sobre la estimación del tamaño de efecto.

Estimación de sesgos:

Existe un alto riesgo de sesgos, derivado de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la no diferenciación entre casos de BA y de asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes, lo que puede condicionar la respuesta favorable al salbutamol en el segundo supuesto. Muchos de los estudios que observan mejoría después de administrar beta-2-agonistas se realizan en niños mayores de 24 meses con episodios repetidos de sibilancias; en ellos sí podría resultar beneficiosa la utilización de beta-2-agonistas por la contribución del broncoespasmo a la fisiopatología de su obstrucción bronquial. Asimismo, posibles asociaciones casuales por comparaciones múltiples (subgrupos y controles diferentes, dosis), diferentes medidas de resultado, la mayoría sin interés clínico (y a muy corto plazo). Los distintos sistemas de puntuación no han sido validados, por lo que no hay certeza de que midan diferencias clínicas fundamentales.; además, la medida de la puntuación clínica podría verse afectada por la acción que los broncodilatadores pueden tener sobre la aparente mejoría clínica del niño a través de un efecto estimulante general no relacionado con sus efectos sobre la función respiratoria³⁰⁶. Sólo 2 estudios fueron financiados parcialmente por la industria farmacéutica^{306, 426}.

<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios de las escalas de puntuación clínica y SatO₂, sin correlación con otras medidas de mayor impacto clínico (ingreso y duración). Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (12 de los 16 ECA incluían primeros episodios), y en todo caso serían representativos de los pacientes atendidos a nivel hospitalario. Las dosis y pautas de administración del salbutamol son heterogeneas aunque suficientes para evaluar la intervención.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Los pacientes son representativos de los atendidos en el medio hospitalario, por lo que la aplicación al paciente de atención primaria de los resultados observados es dudosa. El efecto observado tiene un escaso impacto clínico, por lo que no podemos predecir la magnitud de la respuesta al tratamiento en nuestros pacientes. Además, con la información clínica disponible no podemos predecir los casos que se pueden beneficiar del tratamiento, por lo que cualquier intento terapéutico tendrá que ser individualizado y monitorizado.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En 6 ECA se estudian los efectos adversos, principalmente en relación con elevación de la FC (de escasa relevancia clínica). En el MA de Gadomski y cols ²⁶³ se constatan diferencias significativas en los efectos adversos registrados, principalmente mayor taquicardia (en 2 ECA) y disminución de la SatO₂ (en 2 ECA).</p> <p>Existe un predominio de riesgos (efectos adversos, coste medicación y administración) sobre beneficios (mejoría clínica a corto plazo) en el uso rutinario de salbutamol, si bien se puede considerar el ensayo terapéutico con salbutamol (especialmente en los mayores de 6 meses y/o con historia personal/familiar de atopia). No estudios de costes, pero se considera que el coste directo es de unos 50 \$ por niño (medicación y cámara espaciadora) ²⁶³.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Sería necesario la realización de estudios con una mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA y excluir posible asma del lactante) e intervención (concretar dosis, intervalo y modo de administración), con mayor tamaño muestral y variables clínicas de interés (escala de puntuación clínica estandarizada y validada, hospitalización). Necesidad de ECA amplios multicéntricos, de alta calidad y escalas sensibles a cambios clínicos y variables a más largo plazo.</p>

Tabla T-2

<p>Objeto de estudio: Salbutamol oral</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 3 ECA con calidad media-baja publicados entre 1969 y 1997. Estos 3 ECA eran ramas de tratamiento diferentes incluidos en el apartado previo de salbutamol inhalado ^{306, 428, 430}.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los trabajos es pequeño (GI entre 11 y 32 y GC entre 12 y 32 pacientes). Ningún estudio especifica primer episodio de BA y ninguno considera infecciones exclusivas por VRS. 1 ECA en niños hospitalizados ⁴³⁰ y 2 en urgencias y atención primaria ^{306, 428}.</p>
<p>Intervención:</p> <p>2 ECA realizados por Gadomski et al con salbutamol oral a 0,15 mg/Kg (dosis única) ^{306, 428} y el ECA de Cengizlier et al a 0,10 mg/Kg (cada 6 hs) ⁴³⁰.</p>
<p>Comparación:</p> <p>Con placebo (suero fisiológico).</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Cambio de FR ^{306, 428} y diferencias puntuación clínica ⁴³⁰.</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Seguimiento durante el ingreso: cambio FR a los 60 minutos ^{306, 428} y diferencias clínicas entre ingreso y alta ⁴³⁰.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>Ninguno de los 3 ECA encuentra cambios significativos.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Correcta, pues en los 3 ECA se demuestra ausencia de efecto a dosis habituales.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, condicionada por el tamaño muestral.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de los estudios, así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse indirecta debido a los escasos estudios (que son ramas de ECA en relación con salbutamol nebulizado) y a que los 3 trabajos pueden haber incluido niños con asma. Dosis y pautas de administración del salbutamol oral diversos, con ausencia de efecto (medidas de efecto basadas cambios de puntuación clínica y FR, sin correlación con otras medidas de mayor impacto clínico).</p>

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: Los pacientes no son representativos claros de ser exclusivamente lactantes con BA (ninguno indica relacionarse con primer episodio de BA asociado a VRS). Aún así, y pese al pequeño número de estudios, el efecto observado no indica que el salbutamol oral tenga ningún beneficio en el manejo de la BA.
Balance riesgo-beneficio-coste: En 1 ECA se estudian los efectos adversos ³⁰⁶ , con incremento significativo de la FC en el GI. Existe un predominio de riesgos (más efectos adversos que por vía nebulizada) sobre beneficios. No estudios de costes.
Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes: No hay información.
Estimación del impacto de futuros estudios: Poco probable, pues la vía oral ya se considera que no es la forma de aplicación adecuada del salbutamol y no muestra ninguna diferencia significativa en el GI.

Tabla T-3

<p>Objeto de estudio: Adrenalina nebulizada</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 17 ECA con calidad media-alta (10 estudios presentaron una calidad $\geq 4/5$)^{310, 312, 315, 317, 319, 321, 436-439} y publicados entre 1995 y 2009. En dos estudios no se pudo obtener toda la información (publicados en turco)^{314, 320}.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 12 y 99 y GC entre 14 y 95 pacientes), a excepción del actual ECA de Plint y cols³²¹ (alrededor de 200 pacientes en cada uno de los 4 grupos de intervención). Edad <24 meses en todos los casos (algunos no incluyen el periodo neonatal), si bien la mayoría (11 estudios) en <12 meses. 9 estudios especifican primer episodio de BA, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. Sólo 1 estudio considera infecciones exclusivas por VRS³¹⁸. 7 ECA en niños hospitalizados^{310, 311, 315, 319, 322, 436, 437} y 8 en urgencias^{312, 313, 316-318, 321, 325, 438}.</p>
<p>Intervención:</p> <p>Dos tipos de adrenalina (6 ECA con adrenalina racémica^{311, 313, 317, 319, 322, 325} y 9 con L-adrenalina) con dosis e intervalos variables: dosis absolutas entre 0,1 y 5 mg (principalmente de 3 a 5 mg) y dosis relativas entre 0,03 y 0,1 mg/kg. La mayoría de los estudios aplican entre 1 y 3 dosis, con intervalos cada 30 minutos principalmente. La duración del tratamiento osciló entre dosis única hasta dosis repetidas cada 1 a 4 hs, según clínica³¹⁹. El ECA de Plint y cols³²¹ estudia el efecto combinado de adrenalina nebulizada y dexametasona oral.</p>
<p>Comparación:</p> <p>En 8 casos con placebo (suero fisiológico)^{310, 320-322, 325, 436-438} y en 11 casos con salbutamol^{311-319, 325, 436}. Dos ECA^{325, 436} tienen dos ramas de comparación, tanto con suero fisiológico como con salbutamol.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Muy variables. Principalmente cambios de puntuación clínica (se utilizaron 6 escalas de puntuación clínica, siendo RDAI¹⁹⁵, una escala validada de 17 puntos, la más utilizada, así como la puntuación de cambio RACS basado en ésta) y hospitalización. Otras medidas principales consideradas son FR, FC, SatO₂, tiempo hasta el alta. Se consideraron más de una docena de medidas de resultado (entre primarias y secundarias), por lo que hay pocos estudios en cada rama de comparación.</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Seguimiento a corto plazo, generalmente a los pocos minutos u horas de aplicación. Salvo el estudio de Plint y cols³²¹ que estudia también las medidas de efecto hasta el día 22.</p>

<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>5 ECA no encuentran diferencias. 11 ECA encuentran diferencias significativas a favor de GI³¹⁰⁻³²¹, pero de interés clínico marginal. Las diferencias de mayor interés clínico se refieren a la reducción absoluta en hospitalización de un 9,3%³²¹, 17%³¹⁶ y 49%³¹², si bien esta última es demasiado marcada para las diferencias clínicas encontradas entre los grupos. La mayoría son diferencias clínicas y estadísticamente poco importantes, transitorias y no consistentes en el tiempo.</p> <p>Los ECA publicados sugieren que en el tratamiento de la BA la adrenalina es superior a placebo^{310, 322} (si bien son diferencias de puntuación clínica a muy corto plazo y triviales) y, sobre todo, a salbutamol³¹¹⁻³¹⁹ (mejoría de la puntuación clínica y de la oxigenación^{311-316, 318, 319}, beneficio sobre la función respiratoria^{311, 323, 324} y disminución en el porcentaje de ingresos³¹²).</p> <p>La RS publicada en Colaboración Cochrane en 2004 por Hartling y cols²⁶¹, consecuencia de un estudio previo de los mismos autores⁴⁴⁰, incluye 14 ECA (13 ECA con adrenalina nebulizada y un ECA con adrenalina subcutánea¹⁹⁵). En nuestra revisión incluimos 3 ECA más, publicados a partir de 2005^{318, 319, 325}. La revisión sistemática compara adrenalina con placebo (8 ECA, 5 en hospitalizados y 3 en régimen ambulatorio) o con otros broncodilatadores (8 ECA, 4 en hospitalizados y 4 en régimen ambulatorio). Las diferencias significativas detectadas en la adrenalina (frente al placebo y/o salbutamol) es más favorable en pacientes ambulatorios que en hospitalizados (quizá debidas a distinto grado de la enfermedad, con más resistencia al tratamiento por parte de los niños más graves), por lo que según estos datos no hay pruebas suficientes para apoyar su uso en BA hospitalizadas. Aún así, las diferencias detectadas tienen una importancia clínica no relevante, sin diferencias sobre el porcentaje de ingresos ni duración de la hospitalización: a) En los pacientes hospitalizados las únicas diferencias son menor puntuación clínica a los 60 minutos (DME= -0,52; IC95% -1,00 a -0,03) en ECA de adrenalina vs placebo y menor FR a los 30 minutos (DMP= -5,15; IC95% -6,83 a -3,46) en ECA de adrenalina vs salbutamol. b) En los pacientes ambulatorios se encuentran diferencias en el global de ECA respecto a menor FR a los 30 minutos (entre 4 y 5 rpm) y mejor SatO₂ a los 30 y 60 min (entre 2 y 3%), con datos discordantes en la FC (incremento en 12 lpm a los 30 minutos en ECA de adrenalina vs placebo y disminución en 14 lpm a los 90 minutos en ECA de adrenalina vs salbutamol); la sensación de mejoría es mayor en los ECA de adrenalina vs placebo (OR= 25,06; IC95% 4,95 a 16,92) que en los ECA de adrenalina vs salbutamol (OR= 4,51; IC95% 1,93 a 10,53). c) En cuanto a los efectos adversos, sólo destacar la mayor palidez (OR= 6,00; IC95% 1,33 a 27,00) procedente de un ECA³¹².</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Varios son los factores que contribuyen a la falta de consistencia y los hallazgos significativos pueden haber sido asociaciones espúreas, resultado de comparaciones múltiples. En los 5 ECA de mayor calidad (5/5) uno no encuentran diferencias entre grupos^{310, 438} y otros cuatro sí^{310, 312, 319, 321}.</p> <p>En la RS²⁶¹ se divide el análisis en adrenalina frente a placebo (5 en hospitalizados y 3 ambulatorios) y adrenalina frente a salbutamol (4 en hospitalizados y 4 ambulatorios): las diferencias significativas detectadas son más favorable en pacientes ambulatorios que en hospitalizados. En cualquier caso, son resultados que deben considerarse exploratorios, procedentes de ECA de diferente validez interna y de pequeño tamaño muestral, con gran heterogeneidad en los estudios, con diferentes escalas de puntuación clínica (hasta 6 escalas diferentes, siendo el RDAI la más utilizada) y que no permiten análisis de subgrupos (vías, dosis, nº administraciones, etc).</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los ECA. Pero mejora en los resultados expuestos en la revisión sistemática²⁶¹.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de alguno de los estudios (ausencia ocultación del método de aleatorización, enmascaramiento, seguimiento incompleto e incorrecto análisis por intención de tratar, etc) así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes. Asimismo, posibles asociaciones casuales por comparaciones múltiples (subgrupos y controles diferentes, dosis), diferentes medidas de resultado, la mayoría sin interés clínico (y a muy corto plazo). Los distintos sistemas de puntuación no han sido validados, por lo que no hay certeza de que midan diferencias clínicas fundamentales. 3 estudios fueron financiados por la industria farmacéutica^{311, 317, 437}.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios de las escalas de puntuación clínica y otras variables fisiológicas, sin correlación con otras medidas de mayor impacto clínico (sólo 3 ECA encuentran mejoría en hospitalización). Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (10 de los 17 ECA incluían primeros episodios), representativos de los pacientes atendidos a nivel hospitalario o a nivel ambulatorio en</p>

urgencias. Las dosis y pautas de administración de adrenalina son heterogéneas (con adrenalina racémica y L-adrenalina), aunque suficientes para evaluar la intervención.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:

Los pacientes son representativos de los atendidos en el medio hospitalario y en urgencias. Las pruebas son insuficientes para apoyar el uso de adrenalina en pacientes hospitalizados por BA. Algunos estudios apoyan su uso en pacientes ambulatorios en urgencias (con mejor resultado que con placebo ^{195, 320, 438} o con salbutamol ^{312, 316, 317}), pero se basa en un reducido número de estudios de diferente validez interna y con escasa relevancia clínica. Estas diferencias pueden ser debidas a distinto grado de la enfermedad, con más resistencia al tratamiento por parte de los niños más graves. El efecto observado tiene un escaso impacto clínico. Cuando se compara con el salbutamol se aprecia un mayor beneficio de adrenalina a corto plazo, pero sin influencia en la tasa de ingresos ni en los casos de BA moderadas y/o graves. No se aconseja la adrenalina para uso en domicilio ante la ausencia de estudios, la corta duración de acción y sus potenciales efectos adversos.

Además, con la información clínica disponible no podemos predecir los casos que se pueden beneficiar del tratamiento, por lo que cualquier intento terapéutico tendrá que ser individualizado y monitorizado. Aunque las GPC y revisiones sistemáticas no aconsejan el uso rutinario de broncodilatadores inhalados en el tratamiento de la BA, si se admite el ensayo terapéutico (principalmente adrenalina y salbutamol). Pero sólo se debería continuar el tratamiento si hay una respuesta clínica positiva documentada que utilice escalas válidas y objetivas de evaluación.

Balance riesgo-beneficio-coste:

En 13 ECA se estudian los efectos adversos, escasos y sin importancia clínica. Un ECA detecta mayor palidez con adrenalina a los 30 minutos ³¹².

Existe un predominio de riesgos (efectos adversos, coste medicación y administración) sobre beneficios (mejoría clínica a corto plazo) en el uso rutinario de adrenalina nebulizada, si bien se puede considerar el ensayo terapéutico con adrenalina (especialmente en los menores de 6 meses). No estudios de costes. Aunque es posible que sean necesarios estudios con mayor número de pacientes y que evalúen más claramente su papel a medio y largo plazo, en el momento actual, la adrenalina constituye el agente broncodilatador de elección en el tratamiento de la BA por su relación entre riesgos-beneficios-costes.

Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:

No hay información.

Estimación del impacto de futuros estudios:

Sería necesario la realización de estudios con mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA y excluir posible asma del lactante), intervención (principalmente L-adrenalina a dosis habituales -3 a 5 mg-), con mayor tamaño muestral y variables clínicas de interés (escala de puntuación clínica estandarizada y validada, hospitalización). Necesidad de ECA amplios multicéntricos, de alta calidad y escalas sensibles a cambios clínicos y variables a más largo plazo.

Tabla T-4

<p>Objeto de estudio: Bromuro de ipatropio</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 6 ECA con calidad media-baja (2 estudios presentaron una calidad 4/5) ^{303, 427} y publicados entre 1992 y 2007. La mayoría de ECA corresponden a ramas de tratamiento diferentes de ECA sobre salbutamol, previamente analizados.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 15 y 36 y GC entre 16 y 33 pacientes). Edad <24 meses en todos los casos (sólo en un ECA <12 meses). 2 estudios especifican primer episodio de BA, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. Ningún estudio considera infecciones exclusivas por VRS. 5 ECA en niños hospitalizados ^{303, 431, 433, 434, 441} y 1 en urgencias ⁴²⁷.</p>
<p>Intervención:</p> <p>Bromuro de ipatropio nebulizado con diferentes dosis e intervalos: de 80 a 250 mcg; preferentemente 80 o 125 mcg en ≤ 6 meses y 160 o 250 mcg en >6 meses y 1 ó 2 dosis. Sólo un ECA aplica una dosis e intervalo diferente: 12,5 mcg/kg cada 6 hs y durante 36 hs ⁴³⁴. La duración del tratamiento se limitó a las dosis puntuales en el momento de ingreso.</p>
<p>Comparación:</p> <p>En 6 casos con placebo (suero fisiológico, asociando salbutamol en tres de ellos ^{427, 433, 434}) y en 1 caso con salbutamol ⁴³¹. Uno de los ECA ⁴³¹ tienen dos ramas de comparación, tanto con suero fisiológico como con salbutamol.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Muy variables. Principalmente cambios de puntuación clínica (RDAI el más utilizado) y hospitalización.</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Seguimiento a corto plazo, entre los 120 minutos y 3 días.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>5 ECA no encuentran diferencias. Sólo 1 ECA encuentran diferencias significativas a favor de GI, pero de interés clínico marginal (-0,9 de puntuación clínica a las 24 hs) y no influye sobre la duración del ingreso ³⁰³.</p> <p>La RS publicada en Colaboración Cochrane en 2005 por Everard y cols ²⁶⁵, actualización de anteriores revisiones realizadas por los mismos autores ^{266, 442}, incluye un total de 6 ECA en el que se compara bromuro de ipatropio con placebo o beta-2-adrenérgicos (3 ECA en hospitalizados –168 pacientes-, 2 ECA en urgencias –130 pacientes- y 1 ECA en domicilio –23 pacientes-) en lactantes <2 años con sibilancias recurrentes, excluyendo los afectados de BA (lo que crea confusión sobre cuál es la enfermedad diana objeto de este estudio). En general, existe consistencia entre estudios en cuanto a la ausencia de efecto de los anticolinérgicos, solos o en combinación con beta-2-adrenérgicos, para lograr mejoría en variables objetivas (SatO₂, FR, días de ingreso). Las únicas diferencias significativas detectadas son la preferencia de los padres sobre el uso de bromuro de ipatropio frente al agua nebulizada (OR= 0,15; IC95% 0,04 a 0,64) y frente a placebo (OR= 0,11; IC95% 0,02 a 0,58) y la menor necesidad de nebulización adicional a los 45 minutos en pacientes atendidos en urgencias (OR= 0,22; IC95% 0,08 a 0,61). En esta RS sólo un estudio en urgencias pudo identificar una reducción en la disminución de tratamiento adicional a los 45 minutos después de administrar bromuro de ipatropio con beta-2-adrenérgicos frente a placebo ³²⁶, pero en un segundo estudio realizado en el mismo ámbito no se confirmó este beneficio.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Ningún estudio encuentra beneficios, salvo el estudio de Karadag y cols ³⁰³ comentado. Los ECA incluidos en la revisión sistemática ²⁶⁵ incorpora los resultados de ECA en lactantes <2 años con sibilancias; aunque los autores no</p>

<p>definen claramente qué enfermedad se pretende tratar, sus características concuerdan con BA y/o episodios recurrentes de sibilancias secundarias a un primer episodio de BA, si bien también pacientes con asma.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los ECA. No especial mejoría en la RS ²⁶⁵, dado que el interés de esta no se centra en BA, sino en niños con sibilancias en general.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse indirecta, debido a que los ECA son ramas de tratamiento de estudios previos con salbutamol y, sobre todo, porque la revisión sistemática ²⁶⁵ incluye lactantes <2 años con sibilancias, término en el que se pueden incluir entidades diferentes a la BA.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Los pacientes de los ECA analizados son representativos de los atendidos en el medio hospitalario. El único efecto observado tiene un escaso impacto clínico y no consistente. Tampoco se apoya el uso generalizado de anticolinérgicos en lactantes con sibilancias recurrentes (en muchos casos potbronquiolitis) en domicilio, urgencias y/o hospitalización.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En 3 ECA se estudian los efectos adversos, escasos y sin importancia clínica. Existe un predominio de riesgos (efectos adversos, coste medicación y administración) sobre beneficios (no mejoría clínica) en el uso rutinario de bromuro de ipatropio en la BA. No existen estudios de evaluación de costes.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Sería necesario la realización de estudios con una mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA y excluir posible asma del lactante y otras entidades englobadas en el concepto de “niño con sibilancias”) y mayor tamaño muestral. Diferenciar el efecto en el uso simultáneo de anticolinérgicos y broncodilatadores. Se precisa un ECA grande controlado con placebo, con población de estudio y medidas de resultado cuidadosamente elegidos.</p>

Tabla T-5

<p>Objeto de estudio: Corticoides nebulizados</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 11 ECA con calidad media-baja (sólo 4 estudios presentaron una calidad 4/5) y publicados entre 1999 y 2007.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 18 y 83 y GC entre 18 y 82 pacientes). Edad <24 meses en todos los casos (algunos no incluyen el período neonatal). 3 estudios especifican primer episodio de BA^{330, 336, 443}, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. 3 estudios consideran infecciones exclusivas por VRS. 9 ECA en niños hospitalizados^{327-331, 336, 443-445}, 1 en urgencias⁴⁴⁶ y 1 en atención primaria⁴⁴⁷.</p>
<p>Intervención:</p> <p>Distintos corticoides nebulizados, dosis e intervalos: 6 con budesonida (entre 1000 mcg/12hs a 200 mcg/12 hs)^{327, 329-331, 443, 445}, 2 beclometasona (100 mcg/6hs⁴⁴⁴ y 250 mcg/12s⁴⁴⁷), 2 dexametasona (entre 0,25 mg/ 6 hs –con adrenalina-³³⁶ y 2 mg/4hs –con salbutamol-⁴⁴⁶) y 1 fluticasona (150 mcg/12hs)³²⁸. La duración del tratamiento osciló entre el tiempo de ingreso y hasta 3 meses.</p>
<p>Comparación:</p> <p>En 10 casos con placebo (suero fisiológico) o cuidados habituales y en 1 caso con salbutamol⁴⁴⁶.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Las medidas principales de efecto son muy variables. Principalmente síntomas a los 12-15 meses (principalmente sibilancias), cambios de puntuación clínica ingreso-alta, necesidad de tratamiento inhalador, rehospitalizaciones, etc.</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Muy variable el seguimiento de las medidas de interés: durante el ingreso y hasta 24 meses.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>4 ECA no encuentran diferencias. 5 ECA encuentran diferencias significativas a favor de GI, siendo las de más interés clínico: reducción de un 30% de reingreso por broncoespasmo a 16 semanas³²⁷ y reducción de un 25% de tratamiento inhalador a los 12³²⁸ y 24 meses³²⁹. 2 ECA encuentra diferencias significativas en contra de GI: incremento de un 39,5% de reingresos a los 6 meses³³⁰ y un 34% de incremento de síntomas a los 12 meses³³¹. Diferencias clínica y estadísticamente poco importantes y no consistentes.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Escasa. En los 4 ECA de mayor calidad (≥4/5), en un caso se obtiene algún resultado significativo a favor del GI³²⁸, en otro en contra del GI³³⁰ y en dos ningún resultado significativo^{336, 443}.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los ECA.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la posible</p>

<p>interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes. 2 estudios financiados por la industria farmacéutica ^{328, 443}.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios a medio plazo (12-24 meses, y en relación con reingresos y síntomas), pero no consistente en todos los ECA. Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (3 de los 11 ECA incluían primeros episodios), y en todo caso serían representativos de los pacientes atendidos principalmente a nivel hospitalario. Los tipos de corticoides, así como sus dosis y pautas de administración son muy heterogéneas.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Los pacientes son representativos de los atendidos en el medio hospitalario, si bien la duración del tratamiento osciló entre el tiempo de ingreso y hasta 3 meses. Este apartado se comentará con más detalle al analizar el papel de los corticoides nebulizados en la prevención de la enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En 3 ECA se estudian los efectos adversos, escasos y poco significativos. Existe un predominio de riesgos (exposición a medicación innecesaria, con potenciales efectos adversos) frente a beneficios (posibilidad de mejoría en el seguimiento de algunos pacientes, pero datos contradictorios y no consistentes). No existen estudios de evaluación de costes.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Sería necesario la realización de estudios con mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA y excluir posible asma del lactante), intervención (principalmente budesonida a dosis habituales -200 a 400 mcg /12 hs-), tiempo (de mantenimiento del corticoide nebulizado) y variables clínicas de interés (tiempo de ingreso y reingresos) con mayor tamaño muestral.</p>

Tabla T-6

<p>Objeto de estudio: Corticoides orales</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 13 ECA con calidad media-alta (9 estudios presentaron una calidad $\geq 4/5$) y publicados entre 1969 y 2009.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral pequeño en la mayoría de los estudios. Sólo tres estudios superan los 100 pacientes por rama en GI y GC: 113 vs 117³³², 305 vs 295³³⁵ y 200 vs 2001³²¹; en el resto oscila GI entre 20 y 73 y GC entre 18 y 74. Edad <24 meses (salvo un ECA en <36 meses)³³². 7 estudios especifican primer episodio de BA^{321, 333, 335, 448-451}, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. 3 estudios consideran infecciones exclusivas por VRS. 7 ECA en niños hospitalizados^{334, 450-455}, 4 en urgencias^{321, 333, 335, 448}, 1 en atención primaria⁴⁴⁹ y 1 en urgencias y hospitalizados³³².</p>
<p>Intervención:</p> <p>Dos corticoides orales (9 con prednisolona^{332, 334, 448-453, 455} y 4 con dexametasona^{321, 333, 335, 454}). Diferentes dosis e intervalos: prednisolona entre 1 y 2 mg/Kg/día cada 12 o 24 hs (en el ECA más antiguo dosis de 15 mg/Kg/día y con pauta descendente en una semana⁴⁵²) y dexametasona (0,5-1 mg/Kg/día 1 con pauta descendente en 3-5 días o 1 mg/Kg/dosis única³³⁵). La duración del tratamiento osciló entre una dosis³³⁵ y 5 días. En el ECA de Plint y cols³²¹ se usa conjuntamente con adrenalina nebulizada.</p>
<p>Comparación:</p> <p>Con placebo (suero fisiológico, con o sin broncodilatadores).</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Variables, pero principalmente cambios en escala clínica durante el tratamiento y días de hospitalización.</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Principalmente el seguimiento de las medidas de interés se realizó durante el tiempo de tratamiento agudo (1 a 5 días). En 1 ECA se estudia el ingreso en los 7 días³²¹ y en 3 ECA se consideró la presencia de sibilancias/asma al año^{451, 455} y a los 5 años⁴⁵⁰.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>7 ECA no encuentran diferencias. El resto encuentran diferencias significativas a favor de GI, siendo las de más interés clínico la reducción en la tasa de hospitalización: de un 9,3% en los 7 días tras el tratamiento (en utilización conjunta con adrenalina nebulizada)³²¹, de un 20% de tasa de hospitalización >3 días (en población no exclusiva de BA)³³³ y de un 25% a las 4 hs (en pacientes con BA moderada-grave)³³²; en un ECA se encontró una disminución de 6 días de hospitalización en BA con ventilación mecánica³³⁴. En el ECA de mayor tamaño muestral y calidad se encontraron diferencias significativas mínimas en variables subrogadas (RDAI, SatO₂, FC y T^a) a las 4 hs, pero no a medio-largo plazo³³⁵; estas diferencias son clínicamente irrelevantes y consecuencia del gran tamaño muestral.</p> <p>Existen dos RS^{267, 281} sobre los corticoides sistémicos (vía oral, intramuscular o intravenoso) en el tratamiento de la BA que se comentarán en el capítulo de corticoides parenterales.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Escasa, si bien en los 4 ECA de mayor calidad (5/5) se obtiene algún resultado significativo, en tres casos con dexametasona^{333, 321, 335} y en uno con prednisolona³³². Los dos recientes ECA publicados en N Engl J Med con dexametasona oral (sóla³³⁵ o combinada con adrenalina nebulizada³²¹) ofrece conclusiones diferentes, en base al efecto sinérgico del broncodilatador.</p>

<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, condicionada por el tamaño muestral (salvo en el estudio de Cornelli y cols ³³⁵). Pero mejoría en los resultados expuestos en la RS ²⁶⁷.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Riesgo de sesgos intermedio, derivados de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse indirecta en general, si bien los 4 ECA de mayor calidad ^{321, 332, 333, 335} (más actuales y con adecuado tamaño muestral) encuentran diferencias significativas en el uso de corticoides orales en urgencias (principalmente si mantenidos 3 ó 5 días) en relación con sintomatología y hospitalización. Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (7 de los 13 ECA incluían primeros episodios), y en todo caso serían representativos de los pacientes atendidos a nivel hospitalario y de urgencias. Las dosis y pautas de administración de los corticoides orales son suficientes para evaluar la intervención</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Los pacientes con diferencias significativas corresponden a lactantes atendidos en urgencias, cuya diferencia es más patente cuando se usan varias dosis en los primeros 3-5 días ^{332, 333} que una dosis aislada ³³⁵. Posteriormente se incluyen algunos comentarios de interés derivados de la RS sobre corticoides sistémicos ^{267, 281}.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En 5 ECA se estudian los efectos adversos, escasos y poco significativos. Equilibrio entre riesgos (potenciales, aunque poco constatados por el escaso tiempo de aplicación) y beneficios (diferencias significativas en niños atendidos en urgencias con corticoides orales durante 3-5 días, principalmente). No existen estudios de evaluación de costes.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Quizás para definir el papel de la dexametasona oral, sólo o en combinación con broncodilatadores. Este ha sido el objetivo de los dos últimos ECA publicados ^{321, 335}, si bien presentan una buena definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA y excluye posible asma del lactante), intervención (dexametasona a dosis habituales) y variables clínicas de interés (a corto y medio plazo).</p>

Tabla T-7

Objeto de estudio: Corticoides parenterales
Volumen de la evidencia: Existen 10 ECA con calidad media-baja (4 estudios presentaron una calidad 4/5) y publicados entre 1966 y 2007.
Pacientes: El tamaño muestral de los estudios es, en general pequeño, (GI entre 8 y 148 y GC entre 8 y 149 pacientes). Edad <24 meses (salvo un ECA en que <30 meses) y algunos no incluyen el periodo neonatal. 3 estudios especifican primer episodio de BA ^{339, 340, 456} , que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. 3 estudios consideran infecciones exclusivas por VRS. 8 ECA en niños hospitalizados ^{338-340, 456-460} , 1 en UCI ⁴⁶¹ y 1 en urgencias y atención primaria ³³⁷ .
Intervención: Cuatro corticoides parenterales IM o IV (7 con dexametasona ^{337-340, 456, 459, 461} , 1 con betametasona ⁴⁵⁸ , 1 hidrocortisona ⁴⁶⁰ y 1 prednisona ⁴⁵⁷). Las dosis de dexametasona oscilaron entre 0,6 y 1 mg/Kg/día cada 6, 12 ó 24 hs. La duración del tratamiento osciló entre una dosis y 3 días.
Comparación: Con placebo (suero fisiológico).
Medidas principales: Variables, pero principalmente cambios en escala clínica durante el tratamiento.
Tiempo: Principalmente el seguimiento de las medidas de interés se realizó durante el tiempo de tratamiento agudo (1 a 5 días).
Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: 6 ECA no encuentran diferencias. El resto encuentran pequeñas diferencias estadísticas y con marginal valor clínico: -0,9 de cambio en puntuación RDAI ³³⁷ y mayores cambios en la cuantificación VRS entre día 1 y 7 ³³⁸ . El ECA de Roosevelt y cols ³³⁹ encuentra un 24% de más visitas al médico (aunque de causa no respiratoria principalmente) ³³⁹ . El estudio de Teeratakulpisarn y cols ³⁴⁰ es el único que encuentra mejoría el tiempo de resolución de la dificultad respiratoria, hospitalización y oxigenoterapia. Existen dos RS (con metanálisis): El estudio de Garrison y cols ²⁸¹ incluye un total de 6 ECA en el que se comparan corticoides sistémicos (vía oral, intramuscular o intravenoso) frente a placebo en lactantes <24 meses con BA o infección por VRS. Existe una importante heterogeneidad en las pautas de tratamiento, tanto en tipo de corticoides (prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y dexametasona) y dosis (se transformaron a dosis equivalentes de prednisona y oscilaron entre 0,6-6,3 mg/kg/día y dosis totales entre 3 y 18,9 mg/kg). El análisis de resultado de días de hospitalización y duración de síntomas de forma independiente no daban resultado significativos por lo que los autores deciden unir ambas medidas en los 6 ECA, asumiendo que son equivalentes (lo que resulta discutible, como medida conjunta) y se obtiene una DMP= -0,43 días (IC95% -0,81 a -0,05). Este resultado pierde la significación estadística cuando sólo se consideran los 4 ECA con adecuada aleatorización (DMP= -0,35 días, IC95% -0,84 a 0,14) y los 4 ECA con adecuada exclusión de sibilancias previas (DMP= -0,29 días, IC95% -0,71 a 0,13). A pesar de la diferencia pequeña en la duración de la hospitalización a favor del GI, el artículo extrapola un beneficio global de 51.600 días de ingreso al año en Estados Unidos ²⁸¹ . La otra medida significativa encontrada es la mejora en la puntuación clínica a las 24 hs, obtenida de 3 ECA y que refleja una DMP= -1,60 (IC95% -1,92 a -1,28). Sin embargo, las limitaciones del estudio hace que se deban tomar con reserva los resultados, dado que la posterior revisión sistemática de la Cochrane ²⁶⁷ , que incluye ya 13 ECA (con 1.198 pacientes, considerando 10 ECA en hospitalizados y 3 ECA en urgencias) en el que se comparan corticoides sistémicos (vía oral, intramuscular o intravenoso) frente a placebo en lactantes <30 meses con BA, no encuentra diferencia en la duración de

<p>hospitalización (analizado en 7 ECA) ni en la puntuación clínica de gravedad (analizado en 8 ECA). La única diferencia significativa fue un ligero beneficio en la duración de la estancia en los VRS+ (DMP= -0,67 días; IC95% -1,11 a -0,24), en contraposición a los datos procedentes de estudios in vitro. Con fines de comparación se calculó la dosis de corticoide equivalente a la prednisona (enfoque no exacto, pues no considera las diferencias farmacológicas). Esta revisión sistemática ha sido descatalogada recientemente de la Cochrane.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Principalmente hacia ausencia de efecto clínico significativo, a excepción del estudio de Teeratakulpisarn y cols³⁴⁰ y de Roosevelt y cols³³⁹.</p> <p>La ausencia de diferencias en la RS²⁶⁷ a nivel global, también se confirma en cualquiera de los subgrupos analizados (edad, antecedentes de sibilancias, etiología viral, dosis diaria de corticoides y dosis total). La única diferencia significativa fue un ligero beneficio en la duración de la estancia en los VRS+ (DMP= -0,67 días; IC95% -1,11 a -0,24), en contraposición a los datos procedentes de estudios in vitro. Así pues, existe evidencia de buena calidad (9/13 ECA con escala Jadad \geq 4) que apoya la ausencia de efecto de los corticoides sistémicos para disminuir la duración del ingreso, la puntuación clínica y el porcentaje de niños que requieren ingreso hospitalario por BA. Además, la magnitud de cualquier potencial beneficio es pequeña (ej, la duración de la estancia hospitalaria mejora en 9 horas -en el mejor de los casos en 19 hs-), de relevancia clínica dudosa.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, condicionada por el tamaño muestral. Pero mejora con los resultados expuestos en la revisión sistemática²⁶⁷.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse indirecta, dado el pequeño número de ECA en cada subanálisis de la RS, la marcada heterogeneidad de los ECA (tamaño muestral, edad pacientes, intervenciones –tipo y dosis de corticoides- y medidas de resultado) y la dirección conflictiva del potencial beneficio. Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (3 de los 10 ECA incluían primeros episodios).</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Los pacientes son representativos de los atendidos en el medio hospitalario, por lo que la aplicación al paciente ambulatorio de los resultados observados es dudosa. Los resultados deben interpretarse con cautela, pero todo apunta a que el tratamiento con corticoides no es beneficioso y, además, faltan datos sobre posibles efectos adversos (apenas notificados y examinados inadecuadamente).</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En 6 ECA se estudian los efectos adversos, escasos y sin diferencias significativas entre grupos. Equilibrio entre riesgos (potenciales, aunque poco constatados por el escaso tiempo de aplicación) y beneficios (escasos, con poca relevancia clínica y no consistentes). No existen estudios de evaluación de costes.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Sería necesario la realización de estudios con mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA y excluir posible asma del lactante), intervención (principalmente dexametasona entre 0,6-1 mg/Kg/día IM) y variables clínicas de interés (tiempo de ingreso y reingresos) con mayor tamaño muestral.</p>

Tabla T-8

<p>Objeto de estudio: Ribavirina</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 13 ECA con calidad media-alta (8 estudios presentaron una calidad $\geq 4/5$)^{342, 344-346, 348, 462-465} y 4 estudios de cohortes (anidados en ECA en algún caso)^{343, 349, 466, 467} publicados entre 1983 y 2002.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 5y 41 y GC entre 9 y 21 pacientes). Sólo 4 ECA especifican la edad de los pacientes: <12 meses⁴⁶⁴, <36 meses³⁴⁶ y entre 1 y 33 meses^{342, 343}. Todos los estudios especifican que se trate de infecciones por VRS (BA, neumonía u otras) y en 8 se concreta que sean infecciones graves (que requieran soporte respiratorio generalmente). Todos los estudios en niños hospitalizados (en 7 de ellos ingresados en cuidados intensivos^{344, 345, 348, 463, 464, 467, 468} y en un compartiendo asistencia en domicilio³⁴⁶).</p>
<p>Intervención:</p> <p>Ribavirina aerosolizada cuya dosis se especifica bien en dosis por kg de peso (10 mg/kg⁴⁶⁹, 0,82 mg/kg/h³⁴² y 6 g⁴⁶⁵) o bien como concentración (habitualmente 20 mg/ml). El tiempo de aerosolización oscila entre 12, 16, 18 y 21 horas. La duración del tratamiento oscila entre 3 (preferente), 5 y 7 días o bien se especifica que hasta extubación. En 4 estudios la aplicación de la ribavirina se realiza en pacientes en ventilación mecánica^{348, 463, 464, 468}.</p>
<p>Comparación:</p> <p>Con placebo (suero fisiológico o agua destilada^{342, 344-346, 348, 463}) en los ECA. En dos ECA se compara la dosis estándar (20 mg/ml durante 18 hs) con la dosis alta y fraccionada (60 mg/ml durante 2 hs y 3 veces al día)^{347, 468}. En los estudios de cohorte frente a tratamiento conservador^{349, 467} o frente a no tratamiento^{343, 466}.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Muy variables; por ejemplo: cambio de puntuación clínica, tiempo de hospitalización, pruebas de función pulmonar, etc). En los estudios de cohorte se valoran también los procesos respiratorios a medio-largo plazo, entre los 18 meses y los 10 años^{343, 349, 466}.</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Generalmente el seguimiento es a corto plazo: durante el ingreso y hasta 7 días. Un ECA considera medidas de interés hasta 1 año⁴⁶⁵, siendo los estudios de cohortes los que valoran a más largo plazo, entre los los 18 meses y los 10 años^{343, 349, 466}.</p>

<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>8 estudios no encuentran diferencias. Los 2 estudios de Rodríguez y cols^{342, 343} encuentran diferencias significativas a favor de GI, bien como mejoría en puntuación clínica y SatO₂ en el ingreso³⁴² o como menor tasa de procesos respiratorios a los 3 años³⁴³. Los 2 ECA de Hall y cols^{344, 345} encuentran diferencias significativas en la puntuación clínica, pO₂ y eliminación de VRS, similar al de Groothuis y cols³⁴⁶ y Englund y cols³⁴⁷. Y el estudio de Smith y cols³⁴⁸ diferencias en el tiempo de hospitalización y soporte respiratorio. De los 4 estudios de cohortes, sólo el de Edell y cols³⁴⁹ encuentran menor tiempo de hospitalización y menos episodios de hiperreactividad bronquial en la evolución.</p> <p>No existen evidencias de que la utilización de ribavirina pueda reducir la mortalidad de nuestra población de estudio, tal como se deduce de los distintos ECA publicados, así como de las dos RS: la inicialmente publicada en Archives of Pediatric Adolescent Medicine en 1996 por Randolph y Wang²⁸² y la reciente publicada en Colaboración Cochrane en 2007 por Ventre y cols²⁷⁶ (actualización de una previa publicada por los mismos autores en el año 2000²⁷⁷).</p> <p>El estudio de Randolph y Wang²⁸² incluye un total de 8 ECA en el que se compara ribavirina nebulizada con placebo en niños con infección del tracto respiratorio inferior por VRS, de características heterogéneas y con muestras pequeñas y de calidad regular-baja. No se pudo demostrar diferencias significativas en ninguna de las medidas analizadas, bien primarias (mortalidad e insuficiencia respiratoria) o secundarias (tiempo de hospitalización, necesidad de ventilación mecánica y/o oxigenoterapia, mejoría clínica o función pulmonar). La revisión posterior de Ventre y cols²⁷⁶ incluye 11 ECA en el que se compara ribavirina nebulizada con placebo en lactantes y niños con infección del tracto respiratorio inferior por VRS y, que ha diferencia de la anterior²⁸², tiene mayor calidad metodológica y realiza una revisión de la literatura en múltiples bases de datos (no sólo en Medline como la anterior). Se consideran medidas de efecto del proceso agudo (mortalidad, incidencia de insuficiencia respiratoria, tiempo de hospitalización, dependencia de ventilación mecánica y/o oxigenoterapia, función pulmonar) y del seguimiento (recurrencia de síntomas respiratorios y/o sibilancias, estado de oxigenación, función pulmonar). La única diferencia significativa encontrada es un menor tiempo de ventilación mecánica (DME= -1,79 días, IC95% -3,37 a -0,21); destacar también una cierta mejoría en el tiempo de hospitalización (DME= -1,90 días, IC95% -4,59 a 0,90) y menor probabilidad de deterioro respiratorio (OR= 0,37, IC95% 0,12 a 1,18), sin diferencias significativas. Es preciso recordar los problemas de administración, efectos secundarios, costes económicos y teratogenicidad de la ribavirina.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Consistencia intermedia ente estudios: globalmente, los estudios se dividen casi numéricamente entre no favorables y favorables a la intervención, si bien con medidas de resultado diferentes. En los 3 ECA de mayor calidad (5/5) se obtiene en un caso algún resultado significativo a favor del GI³⁴², pero no en los otros dos^{462, 464}. Un ejemplo de inconsistencia clara son los beneficios sobre la mecánica pulmonar: en pacientes no intubados es sorprendente la mejoría detectada a los 7 días⁴⁶², hallazgos no detectados en niños intubados con esta patología⁴⁶⁸.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios. Aunque mejora con los resultados expuestos en la RS²⁷⁶, siguen siendo intervalos de confianza amplios, por lo que no pueden excluir que la intervención incrementa el riesgo en algunas variables.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Riesgo de sesgo alto, derivado de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la consideración de infecciones por VRS (en la mayoría de los estudios se trata de infecciones de vías respiratorias inferiores por VRS de distinta gravedad, no exclusivamente BA) en algunos estudios. El uso de agua como placebo resulta en un grupo control con desventajas, pues se aplica una solución aerosolizada más hipotónica que el suero fisiológico y con más riesgo de broncoespasmo (lo que puede favorecer el efecto potencialmente beneficioso de ribavirina en dichos ECA).</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado en la RS (de escaso impacto clínico), el pequeño tamaño de los ECA y la heterogeneidad de las medidas de efecto. Los pacientes están muy definidos: pacientes hospitalizados (principalmente en cuidados intensivos) con afectación grave por infecciones por VRS (si bien no exclusivamente BA). Las dosis y pautas de administración de la ribavirina están bien definidos para evaluar la intervención (mejor en los que se compara con suero fisiológico que con agua destilada).</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Los pacientes son representativos de los atendidos en cuidados intensivos, por afectación grave de la infección VRS.</p>

<p>, El efecto observado tiene un escaso impacto clínico, por lo que no podemos predecir la magnitud de la respuesta al tratamiento si se considera quizás su potencial utilización en pacientes con infecciones respiratorias graves por VRS y/o en pacientes de alto riesgo (prematuros, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía hemodinámicamente significativa, inmunodeprimidos). Un estudio prospectivo sobre 750 niños con infección de vías respiratorias inferiores por VRS incluidos en la base de datos del grupo PICNIC³⁵⁰ no encontró ningún beneficio significativo (en hospitalización, tiempo de ventilación mecánica, ingreso en cuidados intensivos o mortalidad) por el uso de ribavirina en prematuros, niños con cardiopatía congénita o enfermedad pulmonar crónica.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En 7 estudios se estudian los efectos adversos (en la mayoría no existen o no presentan importancia clínica). Predominio de los riesgos (problemas de administración, efectos secundarios y teratogenicidad de la ribavirina) sobre los beneficios (cierta mejoría en algunas variables, no consistente entre los estudios y marginal en la mayoría de los casos), sin perder en cuenta los costes económicos de su administración (es un medicamento caro).</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Sería necesario la realización de estudios mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA grave que requiera cuidados intensivos y excluir posible asma del lactante y otras infecciones por VRS), definición de la intervención (dosis, intervalo, tiempo y modo de aplicación de la ribavirina aerosolizada), variables clínicas de interés homogéneas (tiempo de ingreso y ventilación mecánica, mortalidad) y mayor tamaño muestral. Sería interesante también valorar los efectos a largo plazo en un ECA multicéntrico en el que se incorporen protocolos de manejo estricto del soporte respiratorio a los pacientes (criterios de intubación, de aporte de oxigenoterapia, de admisión o alta de cuidados intensivos, etc).</p>

Tabla T-9

Objeto de estudio: Antibióticos
Volumen de la evidencia: Existen 4 ECA de calidad media-baja (sólo un estudio con calidad 4/5 ³⁵⁵), publicados entre 1966 y 2007.
Pacientes: Tamaño muestral pequeño en 3 ECA (GI entre 12 y 72 y GC entre 9 y 64 pacientes); sólo el estudio multicéntrico de Klein y cols ⁴⁷⁰ presenta un amplio tamaño muestral (234 vs 114), pero con una baja calidad (con 65% de pérdidas en el seguimiento). Los criterios de inclusión de los pacientes son muy diferentes en edad y sintomatología. Sólo un ECA concreta infecciones por VRS ³⁵⁶ , pero el resto incluyen pacientes con entidades diferentes a la BA. Todos los estudios en niños hospitalizados.
Intervención: Antibióticos diversos, bien vía oral (amoxicilina oral ³⁵⁷ , claritromicina ³⁵⁶ , cefodopoxima o amoxicilina-clavulánico ⁴⁷⁰) o IV (ampicilina o penicilina ³⁵⁵). La duración del tratamiento oscila entre 6 días ³⁵⁵ y 3 semanas ³⁵⁶ .
Comparación: Con placebo en 3 ECA ³⁵⁵⁻³⁵⁷ y frente otro antibiótico en un ECA ⁴⁷⁰ .
Medidas principales: Variables: eficacia clínica, eficacia bacteriológica, hospitalizaciones, condensación radiológica, etc.
Tiempo: Todos realizan seguimiento durante el ingreso. 2 ECA consideran variables a medio plazo (rehospitalizaciones) ^{355, 356} .
Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: 3 ECA no encuentran diferencias significativas ^{355, 357, 470} . El estudio de Tahan y cols ³⁵⁶ encuentra diferencias significativas en menor tiempo de hospitalización y oxigenoterapia y menor número de readmisiones, pero es un estudio con grandes limitaciones (dudoso método de aleatorización, pérdidas de un 30% y sin análisis por intención de tratar) y escasa potencia debido al pequeño tamaño muestral. Una reciente RS publicada en 2007 por Spurling y col ²⁶² sólo considera el ECA de Field y cols ³⁵⁷ ; aunque se cita otro estudio (Mazumder 2006) parece referirse a una comunicación personal, pues no encontramos ninguna referencia al mismo en bases de datos. Por tanto, es una RS con limitaciones metodológicas importantes, con pequeño tamaño muestral (54 pacientes) y dudosa potencia para demostrar diferencias en la duración de síntoma y/o cultivo bacteriano en garganta.
Consistencia entre estudios: Muy escasa, debido a la heterogeneidad de los pacientes, antibióticos utilizados y variables de interés. De hecho, la RS sólo considera el ECA publicado en 1966 por Field y cols ³⁵⁷ , al ser el único que cumplía los criterios de inclusión y exclusión.
Precisión de las estimaciones: Escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios. No mejora con la RS ²⁶² , dado que sólo se considera un ECA.

<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Existe un alto riesgo de sesgos, derivados del pequeño tamaño muestral y de la heterogeneidad global (tipo de antibiótico, duración, tipo de población, variables consideradas, etc) y consideración de distintas patologías respiratorias (no sólo BA).</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia aportada por estos estudios debe considerarse indirecta, ya que ni la población ni la intervención son apropiadas. Las medidas de efecto tienen escaso impacto clínico, pues las únicas diferencias significativas encontradas están pendientes de confirmación dadas las limitaciones de este estudio ³⁵⁶</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Los pacientes son muy heterogéneos, atendidos en el medio hospitalario. El efecto observado tiene un escaso impacto clínico. Aún así, con la información clínica disponible no está recomendada la administración sistemática de antibióticos en estos pacientes (como corresponde a una enfermedad de etiología vírica) y su indicación únicamente está justificada ante la presencia de un foco bacteriano documentado (otitis media aguda, neumonía, sinusitis, infección de orina, etc), principalmente en BA graves que precisen ventilación mecánica. Conviene plantear el potencial efecto antiinflamatorio e inmunomodulador de los macrólidos en la BA VRS+ ³⁵⁶; si bien, el efecto beneficioso de claritromicina en la BA parece de interés clínico marginal y podría relacionarse con la coexistencia de bacterias atípicas ³⁵⁸.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-costes:</p> <p>Se constatan los efectos adversos sólo en un ECA ⁴⁷⁰. Existe un predominio de riesgos (uso inapropiado de medicación antibiótica, favoreciendo la exposición innecesaria y sus consecuencias sobre resistencias bacterianas, efectos adversos y costes) sobre beneficios (posibilidad de tratar pacientes con infección bacteriana, pero son infrecuentes y no graves en su mayoría: principalmente infección de orina). No estudios de costes.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Es poco probable que se hagan estudios aleatorizados en un futuro comparando el tratamiento con antibiótico frente a placebo en niños con BA. Sólo podrían considerarse en pacientes seleccionados (BA graves que requieren ventilación mecánica o con cardiopatías congénitas cianógenas, por el mayor riesgo de coinfecciones) y/o para confirmar el aparente efecto beneficioso de la claritromicina.</p>

Tabla T-10

<p>Objeto de estudio: Suero salino hipertónico</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 4 ECA con calidad alta (todos presentaron una calidad $\geq 4/5$), publicados entre 2002 y 2007. 3 de los ECA están elaborados por el mismo grupo de estudio (con similares ventajas y limitaciones en su análisis)³⁵⁹⁻³⁶¹.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 21 y 47 y GC entre 20 y 49 pacientes). Edad ≤ 24 meses³⁵⁹, ≤ 18 meses³⁶² o ≤ 12 meses.^{360, 361}. Aunque todos los pacientes presentaron BA sólo uno define claramente los criterios³⁶², si bien en todos se excluyeron los pacientes con un episodio anterior de sibilancias; no se concreta etiología por VRS (tasa de positividad al VRS entre 69 y 87%). 3 ECA en niños hospitalizados³⁶⁰⁻³⁶² y 1 en atención primaria³⁵⁹.</p>
<p>Intervención:</p> <p>Suero salino hipertónico (SS 3%) nebulizado a dosis de 4 ml (en 3 estudios)³⁶⁰⁻³⁶² o 2 ml (en 1 estudio)³⁵⁹. Salvo en el estudio de Kuzik et al³⁶², en el resto se administra con broncodilatadores, bien 1,5 mg de adrenalina^{360, 361} o 5 mg de terbutalina³⁵⁹. La administración es con nebulizadores de chorro con O₂, salvo el estudio de Tal et al³⁶⁰ que es con nebulizador ultrasónico. Las dosis se repitieron preferentemente cada 8 hs, si bien también se consideran cada 6 hs³⁶² o con dosis iniciales más frecuentes³⁶⁰. La duración del tratamiento es de 5 días o bien hasta el alta.</p>
<p>Comparación:</p> <p>Con suero salino fisiológico (SS 0,9%).</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Tiempo de hospitalización en pacientes hospitalizados³⁶⁰⁻³⁶² y tasa de hospitalización en pacientes ambulatorios³⁵⁹. Como medida secundaria se considera la diferencia en la puntuación clínica de gravedad (basada en la escala de Wang¹³⁰).</p>
<p>Tiempo:</p> <p>El seguimiento de las medidas de efecto es de 3 días o hasta el alta.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>1 ECA no encuentran diferencias³⁶². 2 ECA encuentran diferencias significativas de puntuación clínica en días 2 y 3 (pero no en día 1)^{359, 360} y uno diferencias en días de hospitalización³⁶¹.</p> <p>En la RS de la Colaboración Cochrane publicada en 2008 por Zhang y cols²⁷⁸, se incluyen estos 4 ECA. El SS3% usado junto a broncodilatadores ofrece los siguientes resultados: a) La duración de la hospitalización, se podría disminuir en casi un día (25,9% reducción respecto al GC), diferencia que podría tener un importante impacto económico (dada la prevalencia de la BA); b) El estado clínico en los tres primeros días podría reducirse un 20% la puntuación respecto al GC; ese efecto parece ser mejor en pacientes ambulatorios que en ingresados (en los que sólo se alcanza una diferencia estadísticamente significativa el segundo día de ingreso). Aunque se constató un reducción del 33% en la tasa de hospitalización en el ECA con pacientes ambulatorios³⁵⁹, no fue estadísticamente significativo por la pequeña muestra (65 pacientes).</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Importante, tanto en el diseño del estudio como en la dirección de los resultados. La mejoría en los días de hospitalización y en la puntuación clínica en los tres primeros días se constata también en la actual RS que incluye estos 4 ECA²⁷⁸.</p>

<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios. Pero correcta en los resultados expuestos en la RS ²⁷⁸.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Riesgo intermedio de sesgos por el pequeño tamaño muestral, que condiciona que no tenga el poder estadístico suficiente para encontrar diferencias en algunas medidas (ej. tasa de hospitalización). Ausencia de análisis por intención de tratar en 3 de los 4 ECA ³⁵⁹⁻³⁶¹ (si bien el número de retiradas después de la aleatorización fue pequeño, por lo que existe poca probabilidad de sesgo) y las cointervenciones con broncodilatadores (en 3 ECA y en restante ³⁶² el uso de broncodilatadores ocurre hasta en el 60% de la población).</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia aportada por estos estudios puede ser considerada directa, pues la población e intervención se han definido bien y son apropiadas y las medidas de efecto (disminución del tiempo de hospitalización y sintomatología) son de interés clínico. Su resultado es consistente en los ECA individuales y en la RS.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>La validez externa es correcta, tanto en BA hospitalizados como ambulatorios. La evidencia de los estudios presentados permite considerar el SS3% (usado junto a broncodilatadores) como un tratamiento efectivo y seguro en los lactantes con BA.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En todos los ECA se confirma la ausencia de efectos adversos. Aunque no se han constatado efectos adversos, no es posible descartarlos dado el pequeño tamaño muestral alcanzado. El efecto secundario teórico y conocido de la nebulización de solución salina hipertónica es el broncoespasmo agudo, que no se constata en estos ECA posiblemente porque la administración conjunta con broncodilatadores evita cualquier posible efecto broncoconstrictor.</p> <p>La relación entre riesgos (no constatado), beneficios (en días de hospitalización, mejoría clínica en los 3 primeros días y potencial disminución de la hospitalización según la RS) y costes (prácticamente nulo, salvo la adquisición del nebulizador) es francamente favorable.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información, pero es la única intervención en BA que se demuestra consistentemente favorable, siendo una intervención sin prácticamente costes ni riesgos.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Definir en ECA de mayor tamaño muestral el papel del SS3% aislado (y su potencial efecto broncoconstrictor), así como comparar la eficacia del SS3% vs SS3% + broncodilatadores. Es necesario ECA grandes adicionales para evaluar la eficacia de SS3% nebulizado para prevenir la hospitalización entre los pacientes ambulatorios con BA, así como para determinar el intervalo de dosificación (cada 8 hs o más frecuente). Asimismo, ECA que comparen la administración con nebulizadores de chorro (generan aerosoles con diámetro más pequeño) o con nebulizadores ultrasónicos (inducen el esputo más eficientemente).</p>

Tabla T-11

Objeto de estudio: Inmunoglobulinas
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 4 ECA de calidad media-alta, publicados entre 1987 y 1997. Tres ECA realizados por el mismo grupo de trabajo^{363, 365, 366}, los últimos publicados simultáneamente, uno de ellos en población sana³⁶⁶ y otro en población con factores de riesgo³⁶⁵.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 17 y 51 y GC entre 18 y 52 pacientes). En todos los casos son niños <2 años con infección por VRS (BA, neumonía, etc); en un estudio se especifica niños ≤10 Kg³⁶³ y en otro bien en ≤6 meses (sin patología de base) o en ≤ 12 meses (con patología de base)³⁶⁴. Los ECA con inmunoglobulina IV en niños hospitalizados^{363, 365, 366} y el de inmunoglobulina aerosolizada en cuidados intensivos³⁶⁴.</p>
<p>Intervención:</p> <p>Inmunoglobulina IgG, bien IV (dosis entre 1,5-2 g/kg durante 12 hs)^{363, 365, 366} o en aerosol (0,1 g/kg)³⁶⁴. La duración del tratamiento se limita a una dosis.</p>
<p>Comparación:</p> <p>Placebo (albúmina en el caso de los estudios con inmunoglobulina IV).</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Días de hospitalización y de soporte respiratorio, principalmente.</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Durante el ingreso, salvo el estudio de Hemming³⁶³ que realiza seguimiento hasta 6 semanas.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>No diferencias significativas en los ECA con inmunoglobulina IV, salvo presencia de mayor título de anticuerpos neutralizantes frente VRS³⁶³, que no se correlacionó con variables de interés clínico. El ECA con inmunoglobulina aerosolizada encuentra menos apneas en el tercer día (pero no el día 1, 2, 6 ó 7) y menos necesidad de presión positiva, con mínimo valor clínico³⁶⁴. Los efectos se valoran durante la administración del tratamiento y hospitalización, no a más largo plazo.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Aceptable entre los distintos ECA en cuanto a no apoyar su utilización. En una actual RS de la Colaboración Cochrane publicada en 2006 por Fuller y cols²⁷⁵ y que incluye estos 4 ECA no se pudo realizar metanálisis por la escasez de los estudios, la falta de mediciones comparativas y gran heterogeneidad de los resultados evaluados; pero no se apoya el uso en BA.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Riesgo moderado de sesgos, derivados del pequeño tamaño muestral y de la consideración de que los 3 ECA con</p>

<p>inmunoglobulina IV ha sido financiados por la industria farmacéutica^{363, 365, 366}.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado en inmunoglobulina IV (sin interés clínico) y aerosolizada (escaso interés, basado en un único ECA). Los pacientes incluyen pacientes con patologías con VRS diferentes a BA. Las dosis y pautas de administración de la inmunoglobulina es suficiente para evaluar la intervención.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>La muestra de pacientes es representativa de nuestro medio, en lactantes con infección respiratoria por VRS (entre ellas BA) moderada-grave y/o con factores de riesgo. En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, los estudios presentados permiten no considerar su uso en estos pacientes.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>Se constatan los efectos adversos en 3 ECA: sólo destaca, en el caso de la inmunoglobulina aerosolizada, que se observa marcado aumento de la salivación en la primera hora de la administración. El balance entre riesgos (potenciales), beneficios (no constados) y costes (elevados) es desfavorable.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Improbable, dados los resultados y que el último ECA fue publicado hace más de una década.</p>

Tabla T-12

<p>Objeto de estudio: CPAP</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 4 estudios: un ECA aleatorizado con diseño cruzado ³⁸⁰ y 3 estudios observacionales unicentricos ³⁸¹⁻³⁸³, publicados entre 2006 y 2008.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 6 y 53 y GC entre 6 y 68 pacientes). En todos los casos son BA <12 meses de intensidad moderada-grave (no se especifica etiología), salvo en el estudio de diseño cruzado de Martín y cols ³⁸³ que incluye entre 1 y 24 meses. Los estudios observacionales ingresados en cuidados intensivos y el ECA en niños hospitalizados.</p>
<p>Intervención:</p> <p>CPAP (más manejo estándar) ^{380, 381}; en dos estudios del mismo grupo también asocia también intervención con heliox (70/30) ^{382, 383}. La aplicación de la CPAP era con cánula binasal ³⁸¹ o Infant Flow ^{380, 382, 383} a dosis inicial de 5 cmH2O (y aumentos hasta 8 ó 10 cmH2O). La duración del tratamiento es hasta mejoría o empeoramiento (y criterios de ventilación invasiva).</p>
<p>Comparación:</p> <p>Con manejo estándar (líquidos IV y suplementos de O2 mediante gafas nasales o mascarilla); en un estudio observacional de diseño cruzado se compara CPAP-heliox con CPAP-aire oxígeno ³⁸³.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Muy variables: puntuación clínica, FR, medidas gasométricas y tiempo de hospitalización.</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Seguimiento a corto plazo: entre 12 y 48 horas. En el estudio de diseño cruzado se estudian las variables a los 30 minutos de aplicación de cada intervención ³⁸³.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>Los 4 estudios encuentran diferencias significativas, pero en variables subrogadas (medidas gasométricas) y a corto plazo y que no se corresponden con mejoría en la duración del ingreso.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>En general favorable a la intervención, pero limitado por la validez de los estudios y variables de interés consideradas.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Riesgo elevado de riesgos, derivados de las limitaciones propias de los estudios observacionales, pequeño tamaño muestral, variables primarias subrogadas y a corto plazo. En el ECA de diseño cruzado no hubo cegamiento.</p>

<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios en parámetros gasométricos (principalmente paCO₂ y SatO₂), sin correlación con otras medidas de mayor impacto clínico (ingreso y duración). Aunque los pacientes parecen apropiados (BA grave en <1-2 años ingresados en cuidados intensivos) y la administración de CPAP (en algunos estudios con heliox) es reproducible, los resultados proceden básicamente de estudios observacionales, con los potenciales sesgos reseñados.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Los pacientes son representativos de las BA moderadas-graves que precisen soporte respiratorio en cuidados intensivos. Con la información clínica disponible no podemos predecir los casos que se pueden beneficiar del tratamiento, pero se sugiere el potencial beneficio de la aplicación conjunta de CPAP y heliox en BA grave, pudiendo evitar intubación/ventilación mecánica.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En los 3 estudios observacionales se estudian los efectos adversos y no se constatan. El balance de riesgos (método de ventilación no invasiva, sin efectos adversos constatados) y beneficios (mejoría clínica y gasométrica a corto plazo) puede ser favorable en las BA moderada-graves, especialmente por la posibilidad de evitar intubación y ventilación mecánica de estos pacientes. No existen estudios de evaluación de costes.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Realización de ECA con mayor tamaño muestral y que incluyan variables clínicas de interés (tiempo de ingreso, mortalidad) además de las variables subrogadas (clínicas y gasométricas a corto plazo). Valorar el efecto de su utilización con heliox.</p>

Tabla T-13

Objeto de estudio: Heliox
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 3 ECA³⁸⁴⁻³⁸⁶ con calidad media (2 estudios presentaron una calidad 4/5) publicados entre 1998 y 2006. Se encuentra también dos estudios prospectivos intervencionales no aleatorizado^{387, 388} y un estudio de casos³⁸⁹</p>
<p>Pacientes:</p> <p>Tamaño muestral muy pequeño (GI entre 10 y 48 y GC entre 9 y 48 pacientes). Todos los estudios consideraron paciente <24 meses (los 2 ECA más recientes población de menor edad: <9 meses³⁸⁵ y <3 meses³⁸⁶). En todos los estudios, salvo uno, se especifica la etiología por VRS. Todos los estudios en niños hospitalizados en cuidados intensivos, salvo uno en urgencias³⁸⁸</p>
<p>Intervención:</p> <p>Heliox-oxígeno a concentraciones variables en los distintos estudios (entre 50/50 y 79/21). En algún ECA se especifica que se administra en cámara de Hood durante un tiempo variables (entre 20 minutos y 1 hora). En un estudio se especifica administración cada 15 minutos³⁸⁹, pero no en los restantes estudios. La duración del tratamiento no se especifica.</p>
<p>Comparación:</p> <p>Con aire-oxígeno.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Cambio de puntuación clínica, principalmente, así como otras variables dispersas (gasométricas, intubación endotraqueal, ingreso, etc).</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Seguimiento a corto plazo (durante el ingreso).</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>3 estudios no encuentran diferencias. 2 ECA encuentran mejoría en la puntuación clínica a corto plazo^{384, 386}, de dudosa relevancia clínica. Un estudio observacional (no enmascarado y sin cegamiento) encuentra mejoría en los parámetros clínicos, pero sin mejora en los parámetros de la oxigenación³⁸⁷</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Escasa entre los 3 estudios experimentales (2 con diseño paralelo y 1 con diseño cruzado) y 3 observacionales (2 estudio prospectivos no aleatorizados y 1 serie de casos). Los 2 ECA de mayor calidad (4/5) encuentran datos discordantes^{385, 386}. Los resultados discordantes de los estudios observacionales propectivos pueden explicarse, en parte, por el hecho de que en el estudio realizado por ellos el heliox se administra de forma continua (beneficio)³⁸⁷ y en este estudio sólo se utiliza como fuente de nebulización (no beneficio)³⁸⁸</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, por el pequeño tamaño muestral de todos los estudios.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Riesgo alto de sesgos, derivados de los propios sesgos de los tipos de diseños: mayor en los estudios</p>

<p>observacionales que en los experimentales.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, basado en pequeños cambios clínicos y muy corto plazo, y discordantes. Aunque los pacientes parecen apropiados (BA grave en <2 años ingresados en cuidados intensivos) y la administración de heliox definida (aunque a variables concentraciones) los resultados significativos proceden de 2 ECA de pequeño tamaño muestral y de un estudio observacional.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Los pacientes son representativos, principalmente, de las BA graves que ingresan en cuidados intensivos. Con la información clínica disponible se podría considerar su uso en pacientes seleccionados en estas circunstancias.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En 4 estudios se estudian los efectos adversos y se afirma que el heliox es muy seguro. El balance entre riesgos (medicación muy segura) y beneficios (mejoría clínica a corto plazo de dudosa relevancia clínica) es parcialmente favorable, pero muy dependiente de los costes de su aplicación (no existen estudios).</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Realización de ECA con mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA grave que requiera cuidados intensivos y excluir posible asma del lactante y otras infecciones por VRS), mejor definición de la intervención (concentración de la mezcla de helio-oxígeno, dosis, intervalo, tiempo y modo de aplicación), variables clínicas de interés homogéneas (tiempo de ingreso y ventilación mecánica, mortalidad) y mayor tamaño muestral.</p>

Tabla T-14

<p>Objeto de estudio: Surfactante</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 3 ECA con calidad media (todos presentaron una calidad 3/5), publicados entre 1998 y 2002. Dos estudios son del mismo grupo de trabajo ^{392, 393}.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 9 y 20 y GC entre 10 y 20 pacientes). Pacientes con BA grave que precisan ventilación mecánica; no se especifica edad ni etiología vírica. Los 3 ECA en niños hospitalizados en cuidados intensivos.</p>
<p>Intervención:</p> <p>Surfactante (2 porcino y 1 bovino). Dosis de Curosurf a 50 mg/Kg (2 a 3 dosis) ^{392, 393} y dosis de Survanta a 100 mg/kg (2 dosis, a 0 y 24 hs) ³⁹⁴. La duración del tratamiento es de 1 a 2 días, que corresponde al tiempo de aplicación de las 2 a 3 dosis.</p>
<p>Comparación:</p> <p>Bien con no tratamiento ^{392, 393} o placebo ³⁹⁴.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Días de ingreso en cuidados intensivos, días de ventilación mecánica y parámetros gasométricos (PaO₂ y paCO₂).</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Seguimiento durante el ingreso.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>Los 3 ECA encuentran diferencias significativas, bien datos de mejoría clínica (menos días de ingreso en cuidados intensivos y menos días de ventilación mecánica) ³⁹²⁻³⁹⁴, gasométricos (mejoría en paO₂ y paCO₂ a las 24 y 48 hs) ^{392, 393} y/o de función pulmonar (mejoría índice ventilatorio, índice de oxigenación) ³⁹⁴.</p> <p>La revisión sistemática de la Colaboración Cochrane publicada en 2006 por Ventre et al ²⁷⁹ incluye los 3 ECA comentados e identifica también algunos estudios en los que se evalúa el surfactante en niños con infecciones respiratorias inferiores, si bien no cumplen los criterios de inclusión para la revisión sistemática, pues son estudios con patologías respiratorias diversas en los que una proporción de la población son VRS+ ³⁹⁵⁻³⁹⁷. Dado que en la revisión sistemática el mayor efecto provenía del ECA que no incluía un protocolo para el manejo de la ventilación mecánica y otros terapias ³⁹², se realizó un análisis de sensibilidad con los 2 ECA más homogéneos en estos aspectos (y que incorporan estrategias de ventilación menos agresivas y protocolizan el uso de otras terapias de soporte) ^{393, 394}: a) Días de UCI: en el global (3 ECA): DMP= - 3,3 (-6,38 a 1,23); p= 0,04; en el análisis de sensibilidad (2 ECA): DMP= -1,81 (-2,42 a -1,19); p<0,00001. b) Días de ventilación mecánica: en el global (3 ECA): DMP= - 2,6 (-5,34 a 0,18); p= 0,07; en el análisis de sensibilidad (2 ECA): DMP= -1,21 (-1,67 a -0,75); p<0,00001.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Importante, tanto el diseño de los estudios como la dirección de los resultados van en la misma línea. Los datos son consistentes con los resultados de una actual revisión sistemática que incluye estos 3 ECA ²⁷⁹.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escaso, en parte por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios. Pero mejora con los resultados</p>

<p>expuestos en la revisión sistemática ²⁷⁹.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>El riesgo de sesgos es alto, en relación con el pequeño tamaño muestral de los ECA, la ausencia de enmascaramiento y no utilización de placebo en el grupo control en 2 de los ECA ^{392, 393}. Además los ECA incluyen pacientes VRS+ y VRS-, lo que puede variar la respuesta deseada al surfactante.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, pues los ECA individuales y el metanálisis constata diferencias clínicas y gasométricas, con potencial interés clínico (2-3 días menos de ingreso en cuidados intensivos y 1-2 días menos de ventilación mecánica). Aunque los pacientes parecen apropiados (BA grave que precise ventilación mecánica), falta por definir la forma de aplicación del surfactante (en relación con la modalidad de soporte respiratorio).</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>La administración de surfactante en lactantes con BA grave que precisan ventilación mecánica parece una alternativa eficaz y segura, si bien los resultados provienen de 3 pequeños ECA de calidad limitada. Las evidencias existentes, aunque limitadas, sugieren un efecto beneficioso clínico y gasométrico, así como una mejoría de la función pulmonar, en las primeras 60 h de su aplicación. Cabe considerar si estas pruebas científicas son suficientes para la utilización de surfactante en los pacientes con BA grave por VRS que precisan ventilación mecánica (de forma específica, en el subgrupo de pacientes que presentan SDRA inducido por VRS).</p>
<p>Balace riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En todos los ECA se confirma la ausencia de efectos adversos. La relación beneficio (menor días de ingreso en cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica) y riesgo (nulo) es favorable en los casos de BA grave que precisan ventilación mecánica. No existen estudios de evaluación de costes al respecto, pero es preciso tener en cuenta que las preparaciones de surfactante (porcino, bovino, sintético) son caras.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Se precisan ECA con mayor poder (mayor tamaño muestral) que conteste a la cuestión de surfactante (tipo, dosis e intervalo) y modalidad ventilatoria más adecuada y que considere también variables efecto a más largo plazo. Conviene realizar estudios de evaluación económica por el coste elevado del surfactante y el potencial beneficio de menos días de ingreso en cuidados intensivos.</p>

Tabla T-15

Objeto de estudio: Fisioterapia respiratoria
Volumen de la evidencia: Existen 3 ECA con calidad media-baja, publicados entre 1985 y 2004.
Pacientes: El tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 16 y 44 y GC entre 16 y 46 pacientes). Pacientes con BA clínica, con criterios poco definidos (no se especifica edad ni etiología vírica). 2 ECA en niños hospitalizados ^{157, 158} y 1 en cuidados intensivos ¹⁵⁹ .
Intervención: Fisioterapia respiratoria en distintas modalidades, que se describe como percusión, drenaje y aspiración nasofaríngea ¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ . Intervalo de aplicación de la fisioterapia: dos veces al día. La duración del tratamiento no se especifica.
Comparación: Bien con ausencia de tratamiento o con aspiración nasofaríngea sólo.
Medidas principales: Cambios en puntuación clínica y duración del ingreso.
Tiempo: Seguimiento durante el ingreso.
Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: Los 3 ECA no encuentran diferencias significativas. La revisión sistemática realizada en la Colaboración Cochrane en el año 2006 por Perrotta y cols ¹⁵ incluye los 3 ECA previos y no permite ofrecer un resultado cuantitativo procedente del metanálisis, pues los estudios originales no aportan valores combinables.
Consistencia entre estudios: Ausencia de efecto en los 3 ECA controlados, así como en el metanálisis.
Precisión de las estimaciones: Escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios. No datos cuantitativos en la revisión sistemática ¹⁵ que permitieran mejorar la precisión.
Estimación de sesgos: Existe un alto riesgo de sesgos en relación con el pequeño tamaño muestral de los ECA y la escasa definición de los grupos de inclusión-exclusión, así como de las diferentes intervenciones analizadas. Cabe considerar la ausencia de un placebo válido en los estudios y la selección de una variable de interés (duración del ingreso) con poca probabilidad de disminuir con la fisioterapia.
Grado de relación con la pregunta clínica: La evidencia existente puede considerarse indirecta debido a la calidad de los ECA, pobre definición de pacientes e intervención (distintas modalidades, pero principalmente basado en técnicas de vibración y percusión). Los resultados no son aplicables a enfoques que emplean técnicas más suaves de fisioterapia (aceleración pasiva del flujo espiratorio).
Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: Los pacientes no son representativos de BA (criterios indefinidos). Con la información clínica disponible se podría considerar que la fisioterapia no mejora la estancia hospitalaria ni la puntuación clínica de gravedad en lactantes con BA. La fisioterapia se considera como intervención de BA sólo en algunos países (ej. Francia).
Balance riesgo-beneficio-costes: En todos los estudios se confirma la ausencia de efectos adversos, aunque en un estudio se afirma que un número

indeterminado empeoraron momentáneamente durante la fisioterapia¹⁵⁷. Existe un predominio de riesgos (estrés de su administración a un paciente con disnea, tiempo y personal para su administración) sobre beneficios (no diferencias en movilidad y limpieza de secreciones, ni en prevención de atelectasias). No estudios de costes.

Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:

No hay información.

Estimación del impacto de futuros estudios:

Se precisan ECA con mayor poder (mayor tamaño muestral), con mejor definición de la muestra (criterios de inclusión y exclusión) y de la intervención (para contestar si algún tipo de fisioterapia específico puede ser de ayuda, concretamente estudiar las técnicas de aceleración pasiva del flujo espiratorio) y con cegamiento del observador (dada la ausencia de un placebo válido para esta intervención). La selección de la variable resultado pasaría más por valorar el menor malestar posible (con puntuación clínica) y no tanto la duración del ingreso (la BA suele ofrecer un tiempo medio de ingreso de 3-4 días que resulta improbable que se modifique significativamente por la fisioterapia).

Tabla T-16

Objeto de estudio DNAsa recombinante humana
Volumen de la evidencia: Existen 2 ECA de alta calidad, publicados ambos en 2001 y 2007.
Pacientes: Tamaño muestral aceptable (GI entre 40 y 111 y GC entre 35 y 111 pacientes). Pacientes <24 meses con BA VRS+ (en un estudio se especifica primer episodio de BA en <12 meses) ⁴¹⁰ . Los 2 ECA en niños hospitalizados.
Intervención: DNAsa recombinante nebulizada 2,5 mg, bien cada 12 hs (hasta el alta) ⁴¹⁰ o cada 24 hs (5 días o hasta el alta) ⁴¹¹ .
Comparación: Con placebo.
Medidas principales: Tiempo de hospitalización y cambios en puntuación clínica, principalmente.
Tiempo: Seguimiento durante el ingreso.
Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: La única diferencia significativa encontrada (mejoría evolución radiológica) ⁴¹¹ es clínicamente irrelevante.
Consistencia entre estudios: Adecuada.
Precisión de las estimaciones: Correcta.
Estimación de sesgos: Riesgo de sesgos improbable, si bien un estudio fue financiado por la industria farmacéutica ⁴¹⁰ (aunque se insiste en que el laboratorio no influyó en ningún apartado del estudio).
Grado de relación con la pregunta clínica: La evidencia existente puede considerarse directa debido a la calidad de los ECA y adecuada definición de población e intervención.
Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: La muestra de pacientes es representativa de nuestro medio (lactantes <24 meses ingresados por BA VRS+). En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, los estudios presentados permiten considerar que no es útil la DNAsa

recombinante nebulizada.
Balance riesgo-beneficio-coste: Sólo se constatan riesgos en un ECA ⁴¹⁰ y son escasos y de poca importancia. El balance entre riesgos (probables), beneficios (sin interés clínico) y costes (elevados) es desfavorable a la intervención.
Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes: No hay información.
Estimación del impacto de futuros estudios: Improbable dado la calidad de los ECA y resultados negativos a la intervención. Sólo cabe plantearse ECA en pacientes con BA más graves y/o con atelectasias.

Tabla T-17

<p>Objeto de estudio: Interferón</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 2 ECA de baja calidad, publicados ambos en 1993^{413, 414}. También se detecta un ECA previo sobre IFNα2a vía intranasal para infección por VRS, pero en población voluntaria de 18 a 55 años, no en la infancia⁴¹⁵.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 11 y 16 y GC entre 11 y 36 pacientes). Pacientes <24 meses con BA VRS + hospitalizados con cierta gravedad.</p>
<p>Intervención:</p> <p>IFNα2a IM a 50.000 UI/kg/día (3 días)⁴¹³ o 70.000 UI/kg/día (5 días)⁴¹⁴.</p>
<p>Comparación:</p> <p>Con placebo.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Cambios en puntuación clínica y tiempo de oxigenoterapia, principalmente. En un estudio se considera el tiempo hasta desaparición de VRS en 50% pacientes como medida secundaria⁴¹³.</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Seguimiento durante el ingreso.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>La única diferencia significativa encontrada (cambios de puntuación a partir 2º día)⁴¹³ es clínicamente irrelevantes (y sin relación con una menor diseminación viral) como para considerar un fármaco IM de estas características en el tratamiento de la BA.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Suficiente entre los 2 ECA. Sin embargo, no más estudios publicados desde 1993.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, por el pequeño tamaño muestral de los estudios.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Riesgo alto de sesgos derivados de la baja calidad y pequeño tamaño muestral.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse indirecta debido a la calidad de los ECA, si bien existe adecuada definición de población e intervención.</p>

<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>La muestra de pacientes es representativa de nuestro medio (lactantes <24 meses ingresados por BA VRS+). En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, los estudios presentados permiten considerar que no es útil el IFNα2a IM.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>No se constatan efectos adversos en los 2 ECA. El balance entre riesgos (potenciales), beneficios (escasos y poco relevantes) y costes (elevados) es desfavorable a la intervención.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Improbable.</p>

Tabla T-18

Objeto de estudio: Furosemida nebulizada
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 2 ECA. El publicado por Van Beer y cols en 1995 con calidad 3/5 (y dos fases de intervención: en 28 pacientes con BA aguda y en 19 pacientes con sibilancias recurrentes)⁴¹⁶ y el publicado por Bar y cols en 2008 con calidad 5/5⁴¹⁷.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 10 y 16 y GC entre 10 y 18 pacientes). Pacientes <18 meses con primer episodio de sibilancias en el contexto de un catarro de vías altas. Un estudio realizado en niños hospitalizados⁴¹⁷ y otro en urgencias⁴¹⁶.</p>
<p>Intervención:</p> <p>Furosemida nebulizada, bien 10 mg en 10 minutos (1 dosis)⁴¹⁶ o 2 mg/kg/8 hs (durante el ingreso)⁴¹⁷.</p>
<p>Comparación:</p> <p>Con placebo.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Variables, como puntuación clínica, tiempo de hospitalización, pruebas de función pulmonar, etc</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Seguimiento durante el ingreso. Los cambios de puntuación clínica se consideran a los 30 y 60 minutos.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>Ningún estudio encuentra diferencias significativas.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Suficiente.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, por el pequeño tamaño muestral de los estudios.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Riesgo alto de sesgos por el pequeño tamaño muestral. El estudio de Bar y cols⁴¹⁷ es de alta calidad, pero con tamaño pequeño (calculado para demostrar una diferencia de 3 en el RDAI y puede ser pequeño para el resto de medidas).</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, debido a la calidad de los ECA, con aceptable definición de población e intervención.</p>

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: La muestra de pacientes es representativa de nuestro medio (lactantes <18 meses con primer episodio de sibilancias en el contexto de un catarro de vías altas) .En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, los estudios presentados permiten considerar que no es útil la furosemida nebulizada.
Balance riesgo-beneficio-coste: No se constatan efectos adversos en los 2 ECA, pero tampoco beneficios en su aplicación. No existen estudios de evaluación de costes.
Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes: No hay información.
Estimación del impacto de futuros estudios: Considerar un ECA de las características del de Bar y cols ⁴¹⁷ , pero con mayor potencia estadística (ampliando tamaño muestral).

PREVENCIÓN DE LA BRONQUIOLITIS AGUDA.

La bronquiolitis aguda (BA) es la principal causa de ingreso por infección respiratoria de vías bajas en el niño menor de 2 años. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el principal agente causal, aunque otros virus están también implicados, tanto de forma aislada como en coinfección. El VRS es un virus RNA de cadena única, cuyo genoma está constituido por 10 genes y codifica 11 proteínas. Pese a su aparente simplicidad el VRS pone en marcha mecanismos inmunopatogénicos complejos que han visto frustrado los intentos de desarrollar una vacuna para la prevención de esta enfermedad. El grado de afectación originado por el VRS es el resultado de una compleja interacción entre la agresión inducida directamente por el virus y el daño causado por la respuesta inmune, considerando además el papel que el propio virus tiene en la modulación de la respuesta inmunopatológica. Por otra parte, la infección no genera una respuesta inmunitaria que proteja frente a nuevas reinfecciones. Desde un punto de vista práctico, el espectro clínico-patológico de esta afectación oscilará entre dos patrones: la enfermedad obstructiva (bronquiolitis aguda por VRS) y la enfermedad restrictiva (neumonía por VRS), con importantes implicaciones en la respuesta al tratamiento y en la propia prevención.

La morbilidad aguda de la BA (consultas en atención primaria y urgencias, ingreso hospitalario, necesidad de ingreso en UCI y ventilación mecánica en las formas más graves) y el riesgo de mortalidad se incrementa en los niños de menor edad y en aquellos que tienen problemas médicos previos (prematuridad, cardiopatía congénita, displasia broncopulmonar, inmunodeficiencia, etc.), dado que son más susceptibles de tener enfermedad grave. Además de la morbi-mortalidad causada por el VRS, estudios epidemiológicos y experimentales realizados en los últimos años sugieren la capacidad de este virus para causar patología pulmonar crónica, que se manifiesta fundamentalmente en forma de sibilancias recurrentes (enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis) y que puede persistir hasta una década después de la infección aguda^{229, 233, 256}. Otros virus podrían desencadenar efectos similares.

La prevención en la BA se plantea desde tres enfoques esenciales:

- a) Tratamiento preventivo para disminuir las sibilancias recurrentes posteriores a un episodio de BA:

Es importante considerar que los niños menores de 3 años presentan una elevada incidencia y prevalencia de episodios de sibilancias recurrentes, con distintos subgrupos que expresan diferentes respuestas inflamatorias ante agentes desencadenantes diversos, subgrupos que difieren en etiopatogenia e inmunopatología. Identificar el fenotipo sibilante ayudará a tomar decisiones terapéuticas, aunque en ocasiones se solapan características de distintos fenotipos en un mismo paciente, por lo que no está clara su utilidad predictiva. En general se distinguen tres fenotipos epidemiológicos en lactantes con sibilancias recurrentes, según los datos obtenidos a partir de la cohorte de Tucson^{257, 471}, que difieren en características, evolución y respuesta al tratamiento: sibilancias precoces transitorias (representa el 40-60%, cuyo principal factor de riesgo es la disminución de la función pulmonar al nacer), sibilancias persistentes no atópicas (20%, principalmente relacionado con infecciones virales) y sibilancias persistentes atópicas (20%, cuya principal característica es la atopía y la sensibilización precoz a alérgenos). En el caso de la enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis se encuadraría en el fenotipo de sibilancias persistentes no atópicas. Este fenotipo se inicia antes del año de edad y los episodios se prolongan más allá de los 3-5 años. El comienzo de la clínica se relaciona con infecciones virales, principalmente rinovirus y VRS, aunque se relaciona también con otros de reciente descripción (ej. metaneumovirus). En este grupo la función pulmonar es normal en el momento del nacimiento y se deteriora posteriormente. Se ha descrito la existencia de hiperrespuesta bronquial a la metacolina y se asume que en este grupo podría existir una respuesta exagerada del sistema inmunitario, junto con alteraciones histológicas o funcionales de las vías aéreas.

En los lactantes que han presentado BA y tienen posteriormente sibilancias recurrentes nos enfrentamos a la incertidumbre de cómo actuar (a nivel del tratamiento agudo y del tratamiento de mantenimiento), pues no se dispone de marcadores biológicos que permitan predecir con certeza a cuál de los grupos fenotípicos descritos pertenece y distinguir a los lactantes con sibilancias recurrentes que van a ser futuros asmáticos atópicos. Para identificar a este grupo de lactantes se describió el índice predictivo de asma (IPA)⁴⁷² o modificaciones de éste⁴⁷³: los lactantes con más de tres episodios de sibilancias al año, durante los primeros 3 años de vida, que además cumplieran con un criterio mayor o dos criterios menores, fueron denominados IPA positivos, con un valor predictivo positivo del 77 % y un valor predictivo negativo del 68 %, para desarrollar asma. Los lactantes con un IPA positivo tuvieron siete veces más riesgo de ser asmáticos en la edad escolar que aquellos con un índice negativo (OR=

7,1, IC95 %: 3,5-14,1). No obstante, no está clara la utilidad predictiva individual del IPA, por lo que con frecuencia tenemos que recurrir a pruebas terapéuticas.

Hasta el momento sólo dos documentos de consenso ^{474, 475} han dedicado una atención específica al tratamiento del preescolar con sibilancias recurrentes, de acuerdo a su clasificación por fenotipos y/o al índice predictivo de asma. En general, las recomendaciones actuales sugieren que tanto el diagnóstico como la terapia iniciada en los niños de esta edad deben revisarse regularmente, de tal modo que si el beneficio no está claro, el tratamiento debe suspenderse y considerar un diagnóstico o tratamiento alternativo. Muchos niños con síntomas leves pueden ser controlados de forma conservadora con una simple información de la naturaleza del proceso. La introducción escalonada de fármacos de rescate y preventivos sigue las mismas líneas que para los niños mayores. La respuesta al tratamiento parece ser distinta en función del predominio de células inflamatorias (eosinófilos o neutrófilos) en el árbol bronquial: los corticoides inhalados ofrecen mejor respuesta cuando el fenotipo inflamatorio es de predominio eosinofílico y los antagonistas de los receptores de los leucotrienos cuando el fenotipo inflamatorio es de predominio neutrofilico; sin embargo, tampoco está clara la utilidad de estos fenotipos sobre la predicción de éxito de los distintos tratamientos en un paciente concreto.

La decisión de cuándo iniciar un tratamiento de mantenimiento preventivo en niños menores de 3 años con sibilancias recurrentes resulta difícil ^{476, 477}, pues es posible que tratemos como asmáticos a preescolares que no lo son o, por el contrario, que no tratemos de forma apropiada a preescolares que si van a ser asmáticos, pensando que serán sibilantes transitorios. A estas edades se ha planteado el papel de los corticoides y de los inhibidores de los leucotrienos, así como de otras opciones terapéuticas (macrólidos, cromonas, etc).

- b) Tratamiento preventivo para disminuir la frecuencia y gravedad de la BA por VRS en población de riesgo (prematuridad, displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, etc):

Junto a las medidas higiénicas básicas, en los últimos años, ha surgido un especial interés por la inmunoprofilaxis parenteral (inmunoglobulinas IV y, principalmente, anticuerpos monoclonales frente al VRS). Respecto a las indicaciones de su uso se dispone de un amplio abanico de recomendaciones de sociedades científicas (con especial consideración a las de la American Academy of Pediatrics y la Sociedad Española de Neonatología) ⁴⁷⁸⁻⁴⁸², sustancialmente congruentes en la voluntad de identificar factores de riesgo de BA grave, en relación con la disponibilidad de intervenciones preventivas de alto coste (principalmente palivizumab) y para las que se propone un uso racional.

No obstante, se observa cierta heterogeneidad en la utilización de palivizumab entre países, regiones y hospitales, debido principalmente a la diferente valoración de su eficiencia en los distintos grupos de riesgo. Por ello, su aplicación a la práctica clínica plantea retos al médico especialista (que debe integrar la evidencia científica al cuidado del paciente) y al gestor (que debe integrar la evidencia científica en la evaluación económica) y cuyo fin es lograr una terapia racional y coste-efectiva y la posibilidad de estratificar las indicaciones para hacer el uso más adecuado del medicamento ⁴⁸³⁻⁴⁸⁵. Un reciente artículo en España, siguiendo el método Delphi, plantea un consenso multidisciplinar español sobre la profilaxis de la infección respiratoria por VRS ¹.

- c) Medidas preventivas generales para disminuir la infección nosocomial por VRS:

Desde la descripción del VRS como patógeno responsable principal de la BA en 1956, el tema de la infección nosocomial es bien reconocido y consistente en el tiempo. La infección nosocomial por VRS es un problema con elevado coste económico, que afecta tanto en las unidades de hospitalización pediátrica como en las unidades de cuidados intensivos neonatales ⁴⁸⁶.

Es bien reconocida la importancia de una labor educativa en este sentido (dirigida al personal sanitario y a la familia) y la importancia de las medidas de aislamiento en el paciente con BA ingresado, con la instauración de normas básicas reconocidas (restricción de visitas, lavado de manos, uso de guantes, etc), pero no siempre establecidas con pruebas científicas sólidas.

PV.1.- CORTICOIDES

Bases para la toma de decisiones:

Se ha postulado la introducción precoz de los corticoides inhalados con el objetivo de modificar la historia natural de las sibilancias recurrentes al asma e impedir el remodelado de las vías aéreas. Sin embargo, en recientes ECA⁴⁸⁷⁻⁴⁸⁹ se ha podido constatar que los corticoides inhalados administrados muy precozmente no modifican la historia natural del asma, aunque sí son capaces de controlar los síntomas de la enfermedad mientras se mantiene su administración.

Por el contrario, otros estudios en lactantes afectados de sibilancias postbronquiolitis o con episodios de sibilancias relacionados con infecciones virales, han cuestionado la utilidad de los corticoides. La evidencia que apoya el uso de los corticoides como fármacos preferentes para el tratamiento en los episodios de sibilancias recurrentes en lactantes pequeños es bastante limitada, debido a la heterogeneidad de los fenotipos. Sería fundamental distinguir los preescolares con sibilancias recurrentes relacionados con infecciones respiratorias virales de los preescolares con riesgo de sibilancias persistentes o asma, aunque esta distinción resulta problemática en muchos pacientes. En las sibilancias de preescolares desencadenadas exclusivamente por virus (enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis) no está claro que los corticoides inhalados sean eficaces. En las sibilancias de preescolares producidas por múltiples desencadenantes (incluido infecciones víricas) y/o con IPA positivo, se sugiere un uso prudente de los corticoides inhalados⁴⁹⁰: un ensayo durante 3 meses y suspender sino se observa mejoría, en vez de subir de escalón terapéutico; si hay respuesta satisfactoria, retirarlos cuando el niño esté libre de síntomas y reintroducirlos si reaparecen de nuevo.

Cabe diferenciar dos vías de administración de los corticoides en BA en la intervención preventiva, según los ECA publicados: principalmente corticoides nebulizados y, en algún caso, corticoides orales.

PV.1.a.- CORTICOIDES NEBULIZADOS

En la tabla PV-1 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo PV-1 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Se constatan 10 ECA, con distintos corticoides nebulizados, dosis e intervalos: cinco con budesonida (entre 1000 mcg/12hs a 200 mcg/12 hs)^{327, 329-331, 443}, tres con beclometasona (entre 100 mcg/6hs y 250 mcg/12s)^{444, 447, 491}, uno con dexametasona (0,25 mg/6 hs –con adrenalina-)³³⁶ y uno con fluticasona (150 mcg/12hs)³²⁸. Cuatro ECA no encuentran diferencias. Tres ECA encuentran diferencias significativas a favor del grupo de intervención; las de mayor interés clínico son: reducción de un 30% de reingreso por broncoespasmo a 16 semanas³²⁷ y reducción de un 25% de tratamiento inhalador a los 12³²⁸ y 24 meses³²⁹. El reciente estudio de Ermers y cols⁴⁹¹ sólo encuentra en niños no ventilados un modesto efecto en el número de días con sibilancias (no en el conjunto global). Por el contrario, dos ECA encuentran diferencias significativas desfavorables al grupo de intervención: incremento de un 39,5% de reingresos a los 6 meses³³⁰ y un 34% de incremento de síntomas a los 12 meses³³¹. Las diferencias son clínica y estadísticamente poco importantes y no consistentes.

La RS publicada en 2006 por Blom y cols²⁷⁰ revisa cinco ECA o cuasialeatorizados de buena calidad, en la que compara corticoides inhalados frente a placebo en <2 años con BA (el tratamiento debía haberse iniciado durante la fase aguda de la infección y el seguimiento mínimo era de tres meses) y apoya la ausencia de efecto de los corticoides inhalados para prevenir las sibilancias postbronquiolitis, si bien el número de participantes incluidos y la incapacidad para agrupar los resultados clínicos impide el poder hacer recomendaciones sólidas. El posterior estudio de Ermers y cols⁴⁹¹, de mayor tamaño muestral y calidad, apoya los datos de su falta de eficacia como tratamiento preventivo de las sibilancias recurrentes.

- Los estudios presentan una escasa consistencia: de los cinco ECA de mayor calidad, en dos de se obtiene algún resultado significativo a favor del grupo de intervención^{328, 491}, en otro en contra³³⁰ y en dos ningún resultado significativo^{336, 443}. El estudio de Fox y cols³³¹ ofrece un efecto potencialmente perjudicial de budesonida como tratamiento preventivo, lo que no resulta consistente con otros estudios: no existe una explicación farmacológica para el empeoramiento

(posible error tipo 1 por mayor número de varones en este grupo, los cuales presentan más síntomas y precisan más broncodilatador). También el estudio de Richter y cols³³⁰ es desfavorable a la intervención (más reingresos por patología respiratoria a los 6 meses). En la RS²⁷⁰ sólo el estudio de Wong y cols³²⁸ encuentra algún beneficio: menor uso de broncodilatadores/corticoides.

Castro Rodríguez y cols² han publicado recientemente una interesante RS con MA sobre el papel de los corticoides inhalados en los niños <5 años con sibilancias recurrentes y/o asma, en el que se analizan 29 ECA (3.592 pacientes). Para valorar las reagudizaciones se obtuvieron datos de 16 estudios (2.805 niños) y encuentran una menor incidencia en el grupo de corticoides inhalados que en el grupo placebo (18 % vs 32,1%; RR 0,59 [IC95%: 0,52 a 0,67], NNT 7 [IC95%: 6 a 9]). En el análisis de sensibilidad se comprueba que, aunque los pacientes con sibilancias recurrentes muestran una significativa reducción de reagudizaciones, ésta es significativamente menor que en el caso de los niños diagnosticados de asma. Una importante limitación del estudio es la falta de información sobre los criterios de inclusión de cada estudio, principalmente cómo se definió la existencia de asma o sibilancias recurrentes, lo que limita la interpretación del análisis de sensibilidad. Paradójicamente, no se encontraron diferencias entre los pacientes atópicos y no atópicos. Para las variables secundarias se muestra mejoría significativa en las escalas de valoración clínica, disminución en el uso de salbutamol, y aumento de los parámetros FEV1 y PEF en los pacientes que reciben corticoides inhalados frente a los que recibieron placebo. Según este estudio, los corticoides inhalados son útiles en lactantes y preescolares con sibilancias recurrentes/asma para reducir las reagudizaciones al comparar con placebo, independientemente de la edad, diagnóstico, presencia de atopia, modo de dispensación y tipo de corticoide utilizado. No obstante, no está claro si estos hallazgos son trasladables al tratamiento de mantenimiento tras una BA.

- Existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes. Dos estudios estaban financiados por la industria farmacéutica^{328, 443}.
- La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios a medio plazo (12-24 meses y en relación con reingresos y síntomas), pero no consistente en todos los ECA. Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (sólo tres de los 10 ECA incluían primer episodio de BA), y en todo caso serían representativos de los pacientes atendidos principalmente a nivel hospitalario. Los tipos de corticoides, así como sus dosis y pautas de administración son muy heterogéneas. Si los datos de la RS de Castro Rodríguez y cols² (disminución de un 40% de las reagudizaciones) se confirmaran en pacientes con BA cambiaría nuestro grado de evidencia frente a su utilidad.
- Existe un predominio de riesgos (exposición a medicación innecesaria, con potenciales efectos adversos) frente a beneficios (posibilidad de mejoría en el seguimiento de algunos pacientes, pero datos contradictorios y no consistentes). No hay estudios de costes.

Probablemente el fondo del problema estriba en que hay que tomar una decisión terapéutica en un momento concreto (primero o segundo año de vida) en el que no disponemos de todos los datos como para catalogar con exactitud al niño asmático. Por la importante prevalencia de este grupo de lactantes y preescolares con sibilancias recurrentes con enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis es muy conveniente poder hacer recomendaciones precisas. Ante el hecho de que las últimas guías de práctica clínica cuestionan la indicación del corticoide inhalado profiláctico en este grupo de niños, y ante la incapacidad para predecir la respuesta en un niño concreto, si los hallazgos observados por la RS de Castro Rodríguez y cols² fueran aplicables a los lactantes con sibilancias recurrentes ya instaurados cabría valorar su propuesta de realizar una prueba terapéutica.

PV.1.b.- CORTICOIDES ORALES

En la tabla PV-2 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo PV-1 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Detectamos cuatro ECA, recuperados de estudios sobre tratamiento con corticoides orales y que incluyen variables resultado a medio-largo plazo (entre 1 y 5 años). Ninguno de estos ECA encuentran diferencias significativas en las variables analizadas.
- Existe un cierto riesgo de sesgos, derivados del bajo tamaño muestral y de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante (si bien esto último sólo acaece en un ECA ⁴⁵⁵, pues el resto de ECA consideran como criterio de inclusión ser el primer episodio de BA).
- La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, pues está bien definida la población (generalmente lactantes hospitalizados con primer episodio de BA), intervención (prednisolona oral entre 3 y 7 días) y medidas de interés (principalmente síntomas respiratorios recurrentes: sibilancias/asma), si bien los 4 ECA son de baja calidad y pequeño tamaño muestral.
- Existe un predominio de riesgos (exposición a medicación innecesaria, con potenciales efectos adversos) frente a beneficios (ausente). No hay estudios de costes.

Preguntas al panel:

PV.1.1.- ¿Son eficaces los corticoides inhalados en la prevención de las sibilancias postbronquiolitis?, ¿existe alguna pauta que sea más eficaz o segura?. ¿Existe algún criterio clínico que permita predecir la eficacia de los corticoides inhalados?

PV.1.2.- ¿Son eficaces los corticoides orales en la prevención de las sibilancias postbronquiolitis?

PV.1.3.- ¿Es útil la realización de una prueba terapéutica con corticoides inhalados si se constatan episodios de sibilancias recurrentes (3 o más) o prolongados (más de 1 mes)?

PV.2.- INHIBIDORES DE LEUCOTRIENOS (MONTELUKAST)

Bases para la toma de decisiones:

Montelukast es el único fármaco de este grupo terapéutico con el que se han realizado algunos estudios en menores de tres años. Aunque la eficacia de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos es contradictoria, hay razones para pensar que pueden ser útiles en esta edad, en la que la mayoría de las sibilancias están asociadas a infecciones víricas de las vías respiratorias, donde se libera gran cantidad de leucotrienos que, además de actuar como potentes broncoconstrictores, favorecen la inflamación neutrofílica en la vía aérea y la hiperreactividad bronquial. Constituyen una alternativa a los corticoides inhalados en niños con asma leve y podrían utilizarse (sólamente o combinados con corticoides) para disminuir las exacerbaciones inducidas por virus.

En la tabla PV-3 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo PV-2 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Existen dos ECA realizados por el mismo grupo investigador, uno con calidad media-baja y pequeño tamaño muestral publicado en 2003 ⁴⁹² y otro con calidad media-alta y mayor tamaño muestral publicado en 2008 ⁴⁹³ (con resultados contradictorios). En el ECA inicial (5 mg/día durante 28 días en lactantes de 3 a 36 meses con primer episodio de BA) se encuentra diferencia estadísticamente significativa en la ausencia de síntomas durante 24 hs en la fase de intervención (22% GI vs 4% GC), con diferencia de incidencias: de 18 días/100 tratados (IC95%: 15,5 a 20,4), lo que equivale a tratar 5,5 días para obtener 1 día libre de síntomas ⁴⁹². Sin embargo no hubo diferencias significativas en el ECA posterior (dos grupos de intervención, con 4 y 8 mg/día durante 28 días en lactantes de 3 a 24 meses con primer o segundo episodio de BA), de mayor calidad y tamaño muestral y que mejora las limitaciones del estudio anterior ⁴⁹³. En el análisis post-hoc de 523 pacientes con síntomas persistentes ($\leq 30\%$ días libres de síntomas en las semanas 1 a 2) sí se apreciaron diferencias entre los grupos de intervención y control durante las semanas 3 a 24 en el porcentaje de días libres de síntomas: 5,7 (0,0 a 11,3) con 4 mg/día y 5,9 (0,1 a 11,7) con 8 mg/día;

dadas las elevadas pérdidas postaleatorización del estudio (24%), las diferencias significativas encontradas en el análisis post-hoc deben ser confirmadas en futuros estudios ⁴⁹³.

- Existe un alto riesgo de sesgos en el primer ECA ⁴⁹², por la baja calidad, pequeño tamaño muestral y elevadas pérdidas en período postintervención (33,1%). Existe un riesgo bajo de sesgos en el segundo ECA ⁴⁹³, principalmente derivado de las elevadas pérdidas en período postintervención (24%). Ambos estudios fueron financiados por la industria farmacéutica.
- La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, pues está bien definida la población (generalmente lactantes hospitalizados con primer o segundo episodio de BA), intervención (montelukast oral a distintas dosis) y medidas de interés (principalmente ausencia de síntomas), especialmente tras la publicación del ECA más actual.
- Existe un balance entre ausencia de beneficios (confirmado en el segundo ECA, de mayor calidad) y ausencia de riesgos, por lo que la ausencia de eficacia y los costes asociados condicionan la decisión terapéutica en la prevención de la enfermedad reactiva de vías aéreas postbronquiolitis.

Preguntas al panel:

PV.2.1.- ¿Es eficaz el montelukast en la prevención de las sibilancias recurrentes postbronquiolitis?, ¿existe alguna pauta que sea más eficaz o segura?. ¿Existe algún criterio clínico que permita predecir la eficacia de montelukast?

PV.2.2.- ¿Es útil la realización de una prueba terapéutica con montelukast si se constatan episodios de sibilancias recurrentes (3 o más) o prolongados (más de 1 mes)?

PV.3.- OTRAS INTERVENCIONES

Bases para la toma de decisiones:

En relación con el papel que puedan desempeñar otro tipo de fármacos, si tenemos en cuenta que la inflamación de tipo neutrofílico es la que predomina en este tipo de pacientes, es posible que fármacos como los **macrólidos**, por su efecto antiinflamatorio, puedan contribuir al tratamiento eficaz de determinados pacientes. Si bien es cierto que no se dispone de pruebas que justifiquen el uso universal de macrólidos en pacientes con sibilancias recurrentes ⁴⁹⁴ su efecto inmunomodulador se ha descrito en diferentes estudios resumidos. En lactantes con sibilancias recurrentes, la administración de claritromicina ha demostrado conseguir una reducción de la concentración de interleucina (IL) 1 β , IL-10 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la mucosa nasofaríngea ⁴⁹⁵.

Ni las **cromonas** ni la **teofilina** son fármacos recomendados en este grupo de edad. Tampoco los agonistas beta-2-adrenérgicos de acción prolongada están indicados, salvo en los casos en los que la necesidad de administrar broncodilatadores sea muy frecuente y haya buena respuesta, en particular si los pacientes son atópicos.

PV.4.- INMUNOGLOBULINAS

Bases para la toma de decisiones:

Estudios realizados hace más de 30 años en investigación con animales sugerían que la inmunización pasiva con inmunoglobulinas podría ser un método de prevención frente a la infección por VRS. A lo largo de la siguiente década se inició el desarrollo de inmunoglobulinas enriquecidas con anticuerpos frente VRS para uso humano (IgIV-RespiGam^R), con capacidad de neutralizar in vitro las cepas subtipo A y B del virus.

En la tabla PV-4 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo PV-3 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Existen tres ECA en lactantes hospitalizados con diferentes factores de riesgo: un ECA considera ≤ 24 meses prematuros y/o con DBP ⁴⁹⁶, otro ≤ 48 meses con cardiopatía congénita ⁴⁹⁷ y el tercero ≤ 48 meses con cardiopatía, prematuridad y/o DBP ⁴⁹⁸. La dosis de IgIV-VRS es de 750 mg/Kg (15 ml/Kg) cada mes, si bien el ECA de Groothuis y cols ⁴⁹⁸ también considera un grupo de IgIV-VRS a dosis bajas (150 mg/Kg).
- En el ECA de Simoes y cols ⁴⁹⁷ no se encuentran diferencias significativas (en el análisis de subgrupos, la única diferencia significativa es la reducción de hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS en < 6 meses) y se desaconseja expresamente su uso en cardiopatías cianógenas (por las crisis de cianosis asociadas). Los otros dos ECA detectan diferencias significativas en la menor hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS, con reducción del riesgo entre 5,5% ⁴⁹⁶ y 12,8% ⁴⁹⁸ (en este último estudio sólo cuando se usa IgIV-VRS a dosis estándar, no a la dosis baja), así como en la intensidad de la enfermedad por VRS. La RS de Wang y cols ²⁷⁴ del año 2000 (actualmente retirada de la Colaboración Cochrane) recogía estos tres ECA con IgIV-VRS policlonal y también el Impact Study ⁴⁹⁹, con anticuerpos monoclonales IM (palivizumab), lo que dado el gran tamaño muestral y potencia del ECA con palivizumab, distorsionaba los propios datos de la IgIV-VRS exclusivamente. Los datos significativos obtenidos de esta RS eran menor hospitalización (OR: 0,48 (0,37 a 0,64); NNT= 17) y menor ingreso en UCI (OR: 0,47 (0,20 a 0,77); NNT= 50). En esta RS ya se destacaba la importante variación en la tasa de hospitalización basal de los estudios (menor a medida que pasa el tiempo), entre 20,2% de Groothuis y cols ⁴⁹⁸ en el año 1993 y 10,6% del Impact Study ⁴⁹⁹ en el año 1998.
- Existe un riesgo intermedio de sesgos, pues no se definían los criterios de ingreso (medida principal del ECA) y porque todos los ECA estaban financiados, parcial o totalmente, por MedImmune, empresa fabricante de la IgIV-VRS.
- La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, por estar bien definida la población (generalmente lactantes ≤ 48 meses hospitalizados con algún factor de riesgo de infección por VRS: prematuridad, DBP y/o cardiopatía), intervención (IgIV-VRS a similar dosis) y medidas de interés (principalmente hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS). Su aplicabilidad está condicionada por los efectos adversos de la administración IV de la inmunoglobulina policlonal y la disponibilidad de anticuerpos monoclonales IM. En los tres ECA se destacan los problemas relativos a la infusión IV y la sobrecarga de volumen (15 ml/Kg), especialmente en los pacientes con DBP. El ECA de Simoes y cols ⁴⁹⁷ describe mayor incidencia de episodios cianóticos en cardiopatías cianógenas (28% vs 8,5% GC; p= 0,009), por lo que lo contraindica específicamente en estos pacientes.
- El balance entre beneficios (disminución hospitalización) y riesgos (acceso IV, sobrecarga de volumen, crisis de cianosis en cardiopatas, etc) es desfavorable, máxime con la disponibilidad de anticuerpos monoclonales. Existen estudios de evaluación económica; aunque palivizumab es una medicación más cara que la IgIV-VRS, se prefiere por su perfil de eficacia y seguridad.

Preguntas al panel:

PV.3.1.- ¿Es eficaz y útil la IgIV-VRS como tratamiento preventivo para disminuir la frecuencia y gravedad de la BA por VRS en población de riesgo?

PV.5.- ANTICUERPOS MONOCLONALES (PALIVIZUMAB)

Bases para la toma de decisiones:

La gravedad de la BA ¹⁵¹ y la mortalidad ¹⁸⁹ se encuentran relacionadas con la presencia de factores de riesgo (prematuros con o sin enfermedad pulmonar crónica, cardiopatas y/o inmunodeficientes). Las controversias sobre las medidas preventivas han sido especialmente valoradas en la inmunoprofilaxis pasiva (bien con inmunoglobulina policlonal hiperinmune -Respigam^R- o bien con palivizumab -Synagis^R-) que, por su elevado coste, se debería indicar de forma muy selectiva a población de alto riesgo ^{38, 500}, que es donde se detecta una tasa de ingreso más alta y la gravedad de la enfermedad es mayor (estimada por

el porcentaje de ingresos en cuidados intensivos, la necesidad de ventilación mecánica, duración de la oxigenoterapia y tiempo de estancia)¹⁵¹. Pero, globalmente, la mayor parte de las bronquiolitis son leves, pueden manejarse a nivel ambulatorio, y sólo un pequeño porcentaje (variable entre las series publicadas) precisarán ingreso. Un problema asociado es que no existe consenso respecto a los criterios de ingreso de los lactantes con BA, criterio de eficacia habitual, y se detecta una importante variabilidad en la práctica clínica; asimismo, la mayoría de los lactantes hospitalizados por BA por VRS no pertenecen a un grupo de alto riesgo y no se beneficiarían de las pautas recomendadas de inmunoprofilaxis pasiva⁵⁰¹.

La inmunoprofilaxis pasiva más utilizada frente a la BA es el palivizumab (anticuerpos antiglucoproteína F monoclonales murinos humanizados frente al VRS) que, al ser un fármaco biotecnológico de elevado coste, plantea siempre retos al médico (en términos de eficacia, seguridad y efectividad), al paciente (en términos de satisfacción y aceptabilidad) y al gestor (en términos de eficiencia, accesibilidad y equidad)^{484, 502}. En este sentido, el palivizumab ha sido valorado principalmente en los grupos de riesgo: lactantes con antecedente de prematuridad, con o sin enfermedad pulmonar crónica asociada, y lactantes con cardiopatías congénitas.

a) Ensayos clínicos:

En la tabla PV-5 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo PV-4 la tabla simplificada con las principales características de los ECA (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Existen sólo 2 ECA, ambos con calidad alta y con similar diseño: el publicado en 1998 en lactantes prematuros (con o sin DBP)⁴⁹⁹ y el publicado en 2003 en lactantes con cardiopatías congénitas (hemodinámicamente significativas)⁵⁰³. El tamaño muestral es importante: 1002 pacientes en GI y 500 en GC en el estudio Impact (prematuros <35 SG y ≤ 6 meses de vida y prematuros con DBP y ≤ 24 meses de vida y que habían requerido tratamiento médico en los últimos 6 meses)⁴⁹⁹; 639 en GI y 642 en GC en el ECA de Feltes y cols (≤24 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa en los que no se ha realizado cirugía correctora o sólo se ha realizado una cirugía paliativa)⁵⁰³. Los 2 ECA con similar intervención, palivizumab IM 15 mg/Kg una vez al mes y durante 5 meses (octubre-marzo), y medida de efecto principal, ingreso por enfermedad respiratoria por VRS. En Impact Study⁴⁹⁹ la hospitalización en GI era 4,8% vs 10,6% en GC; RAR: 5,8% (IC95%: 2,8 a 8,8), RRR: 55% (38 a 72) y NNT: 17 (11 a 36). En Feltes y cols⁵⁰³ la hospitalización en GI era 5,3% vs 9,7% en GC; RAR: 4,4 (IC95%: 1,7 a 7,3), RRR: 45 (IC95%: 23 a 67) y NNT: 23 (IC95%: 14 a 67). En ambos estudios para las medidas secundarias los resultados se expresan como incidencia acumulada y como número de eventos por cada 100 pacientes, lo que puede inducir a confusión; cuando se realiza el análisis por pacientes ingresados (en los que se constatan las variables secundarias) se comprueba que las diferencias son menos marcadas⁵⁰³ o, incluso, contrapuestas⁴⁹⁹: en el GI se ingresa menos, pero estos están más graves.
- Los resultados de ambos estudios, realizados con el mismo diseño y patrocinio, son consistentes en sus resultados. Sin embargo, en Impact Study⁴⁹⁹ los dos únicos pacientes ingresados que fallecen están en el GI y se constata que entre los grupos de mayor riesgo (<32 SG y con DBP) resulta menos efectivo. De forma similar, en el ECA de Feltes y cols⁵⁰³ entre los grupos de mayor riesgo (cardiopatías cianógenas) resulta menos efectivo.
- La estimación de sesgos procede de la no definición de los criterios de ingreso (medida principal de los ECA), así como del concepto “hemodinámicamente significativo” en el estudio de Feltes y cols⁵⁰³. Ambos estudios estaban financiados por MedImmune, empresa fabricante del palivizumab.
- La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa debido a la correcta definición de pacientes y de la intervención, así como por la calidad de los ECA y tamaño muestral. El único inconveniente es la no definición de los criterios de ingreso (medida principal de los ECA), el que los resultados clínicamente importantes (mortalidad y/o gravedad de la infección por VRS) se han considerado como medidas secundarias, así como la insuficiente expresión de la magnitud de efecto en la variable principal (se expresa la RRR, y se obvia la RAR y NNT) y secundarias (eventos por 100 pacientes en lugar de eventos por pacientes ingresado).
- Los beneficios del palivizumab parecen merecer la pena frente a los perjuicios (no diferencias significativas en los efectos adversos), pero no sabemos si frente a los costes (no se aborda en los

ECA). El balance riesgo-beneficio estará muy condicionado por los costes elevados de este anticuerpo monoclonal (existen numerosos estudios de evaluación económica con resultados contradictorios) y la potencial necesidad de redefinir las indicaciones de uso en aquellas poblaciones de mayor riesgo. Otro aspecto a considerar en la valoración de la utilidad de este tratamiento será comprobar que su uso no modifica el perfil etiológico de las BA y que su eficacia se traduce en una reducción del riesgo global de ingreso por BA.

b) Estudios observacionales:

Tras la publicación del IMPact-RSV Study Group en 1998⁴⁹⁹ –único ECA realizado hasta la fecha sobre la eficacia del palivizumab en la prevención del ingreso por BA VRS+ en prematuros con o sin displasia broncopulmonar- y del ECA de Feltes y cols en 2003⁵⁰³ –único ECA realizado hasta la fecha sobre la eficacia del palivizumab en la prevención del ingreso por BA de lactantes con cardiopatía congénita-, se han derivado distintos estudios en la práctica clínica que muestran las diferencias existentes entre la eficacia del ECA y la menor efectividad descrita en la mayoría de los estudios observacionales, así como la gran importancia que en estos resultados tiene el diferente riesgo basal de hospitalización por infección VRS descrito en cada estudio (que varía ampliamente en las series, entre un 3% y un 45%).

En la tabla PV-6 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo PV-5 la tabla simplificada con las principales características de los estudios observacionales (pacientes, intervención, comparación, medidas de efecto de interés, calidad y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Existe una gran diversidad de estudios observacionales, tal como se especifica en la tabla PV-6. La mayoría de los trabajos incluyen muestras de prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, aunque algunos incorporan cardiopatas^{504, 505}, fibróticos quísticos⁵⁰⁶ o población general⁵⁰⁷⁻⁵¹⁰. El tamaño muestral de los trabajos es variado, presentando algunos de ellos limitaciones relacionadas con el escaso número de eventos (ingresos), no obstante, diversas cohortes de prematuros multicéntricas son lo suficientemente grandes para ofrecer estimaciones precisas del riesgo de ingreso. Las cohortes expuestas reciben palivizumab, una inyección mensual durante la epidemia de infección por VRS (según el área geográfica; la mayoría de noviembre a marzo). La inclusión en las cohortes se hace habitualmente por indicaciones de riesgo relacionadas con la prematuridad o la asociación de enfermedad pulmonar crónica, existiendo una gran variación entre países y épocas en los criterios de indicación. Algunas cohortes expuestas incluyen pacientes que no cumplen criterios de indicación y algunas cohortes control pacientes con criterios que no recibieron palivizumab. El número de dosis depende del mes de incorporación a la cohorte. La mayoría de los estudios han considerado como medida de efecto los episodios de hospitalización con infección por VRS, con o sin criterios clínicos de IRA; sólo en siete de ellos se han recogido el conjunto de hospitalizaciones por IRA, con o sin VRS^{3, 72, 509-513}. Pocos estudios han detallado la frecuencia de BA^{3, 72, 514, 515} y sólo uno los episodios ambulatorios⁷². La consideración como medida de efecto de los ingresos por cualquier enfermedad respiratoria en la que se haya detectado VRS, implica un alto riesgo de error, ya que pueden perderse numerosos episodios de hospitalización sin determinación de VRS o con VRS negativo. Teniendo en cuenta que la medida de efecto es la hospitalización y no el diagnóstico de BA o la adquisición del virus, parece lógico tratar de detectar cambios en el perfil etiológico o en la detección del VRS, relacionados con la profilaxis. Las BA por VRS pueden constituir en torno a un 50% de todas las BA hospitalizadas, por lo que cualquier cambio en esta proporción tiene interés a la hora de valorar la efectividad de la profilaxis, especialmente si queremos asegurarnos que el registro diferencial de las infecciones por VRS no influya en los resultados. A pesar de que la mayoría de los trabajos no ofrecen información al respecto, al menos en dos estudios se sugiere un aumento de las IRA con VRS negativo o no identificado^{509, 511}.
- En los estudios que evalúan la reducción del riesgo tras la introducción del programa de profilaxis con palivizumab, con respecto controles históricos, se ha observado una reducción de ingresos por infección por VRS en niños prematuros de un 40-60%, con RAR muy variadas en función del nivel de riesgo de las cohortes. La disminución relativa del riesgo es similar a la observada en los ECA; aunque en términos absolutos la magnitud del efecto es discreta, especialmente en ciertos países. El efecto para el conjunto de IRA bajas o BA, varía entre una disminución del riesgo, equivalente al efecto observado con los casos por VRS⁵¹², y un mantenimiento o incluso aumento del riesgo^{509, 510}. En los trabajos que comparan cohortes tratadas con no tratadas coetáneas, dos estudios muestran un riesgo similar o incluso mayor en los tratados, debido, seguramente, al mayor riesgo

basal de las cohortes tratadas^{511, 515}. Una comparación entre áreas de población similares con o sin programa de profilaxis sólo encuentra una disminución del riesgo en un análisis del subgrupo de prematuros de alto riesgo (<33 SG; 33-35 SG con enfermedad pulmonar crónica)⁵¹⁶. La comparación de pacientes con pautas de palivizumab correctas o incorrectas muestra una disminución del efecto asociado al incumplimiento o retraso de las dosis (en torno al 50%)^{509, 517, 518}.

Otros estudios que han valorado la utilidad de palivizumab en la prevención del contagio nosocomial de la infección en UCI neonatales o la diferente evolución de ingresos por BA previamente tratadas, no ofrecen información de interés. Un trabajo ha recogido el potencial impacto de la profilaxis sobre la casuística de ingresos en UCI pediátricas, encontrando que la mayoría de los pacientes con BA que requieren ingreso en UCI y ventilación mecánica no cumplen criterios de tratamiento con palivizumab⁵⁰⁸. Por último, las diferentes cohortes publicadas de niños prematuros o con cardiopatía congénita, tratados con palivizumab, sin grupo control, han encontrado incidencias acumuladas de ingreso variadas, en función del diferente nivel de riesgo de las muestras incluidas. La mayoría de los trabajos se limitan a describir los ingresos por infección por VRS, con intervalo de resultados entre 0,8 y 4,6%. Algunas series que presentan estaciones sucesivas encuentran riesgos decrecientes, que parecen debidos a la progresiva inclusión de niños de menor riesgo en las cohortes tratadas⁵¹⁹. Considerando tres estudios con estimaciones del riesgo de ingreso por IRA o BA por cualquier causa, los casos por VRS representan entre una cuarta parte y un tercio del total^{3, 72, 513}. Además, las BA que originan ingreso hospitalario suponen menos del 10% de las bronquiolitis que presentan estos pacientes⁷².

En nuestro país, el estudio IRIS ha encontrado en la cohorte de prematuros de ≤32 SG tratada con palivizumab una reducción de riesgo de ingreso por infección por VRS, con respecto a la cohorte histórica, superior a la del ensayo clínico original (Riesgo de ingreso en la cohorte tratada: 3,9%; en la cohorte control histórica: 13,2%). No obstante, podría haber diferencias epidemiológicas o en las características de los ingresos con el estudio IMPACT, ya que en el ensayo clínico el riesgo de ingreso por enfermedad respiratoria no relacionada con el VRS era en el grupo control del 14% (en comparación con el 10% por VRS), mientras que en el estudio IRIS los ingresos no relacionados con el VRS sólo alcanzaban en el grupo control el 5,2% (en comparación con el 13,2% por VRS).

En Andalucía, el estudio del Grupo de Hospitales Benazuza, encuentra en una cohorte de recién nacidos tratados con palivizumab un riesgo de ingreso por BA por VRS del 3,9% (para los ingresos por BA no relacionadas con el VRS el riesgo fue del 6,5%). En un estudio retrospectivo realizado años antes en la misma área geográfica¹⁴, se había encontrado un riesgo para el conjunto de BA de 10,6% en prematuros de <32 SG y de 9,8% en cardiopatías con hiperflujo pulmonar.

El estudio CIVIC ha encontrado en niños españoles con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, mayoritariamente tratados con palivizumab, un riesgo de ingreso por infección por VRS del 3,2% (2,32% entre los casos con profilaxis completa y 7,08% entre los que tuvieron profilaxis incompleta; no obstante, no detallan si el ingreso se produjo en periodo de cobertura de la profilaxis), inferior al observado en el ensayo clínico original (5,3%).

Las estimaciones de riesgos parecen suficientemente precisas, si exceptuamos algunos trabajos con escaso tamaño muestral^{506, 514, 518}. Sólo las cohortes tratadas con alto riesgo de ingreso previo (<33 SG o con enfermedad pulmonar crónica) presentan una reducción significativa del riesgo de ingreso por infección por VRS^{509, 510, 512, 514, 516}. En dos estudios no se observó reducción significativa del riesgo^{511, 515}, por ser la reducción muy discreta⁵¹⁵ o comparar cohortes heterogéneas⁵¹¹. Se ha encontrado un significativo mayor riesgo en los pacientes en los que había transcurrido más de un mes de la última dosis⁵⁰⁹, de otros dos estudios en los que sólo se comparó la incidencia acumulada, en función de que la pauta fuera en conjunto correcta, sólo uno encontró diferencias significativas, aunque este análisis puede resultar inapropiado, por considerar el tiempo desde la última dosis^{517, 518}.

- Los estudios incluidos en esta revisión presentan un alto riesgo de diferentes tipos de sesgos. Tras la publicación de los ECA originales sobre eficacia de palivizumab en prematuros⁴⁹⁹ y cardiopatas⁵⁰³, no contamos con ningún estudio de diseño experimental que haya reproducido los resultados inicialmente observados, ni que haya tratado de demostrar la eficacia de palivizumab, considerando otras medidas de efecto. La falta de asignación aleatoria de la intervención evaluada limita la validez de los resultados. Los trabajos en los que se comparan muestras antes y después de la implantación del programa de profilaxis, tanto si es en grupos de pacientes como en muestras poblacionales, no pueden controlar los cambios epidemiológicos espontáneos, ni modificaciones en otras medidas preventivas o en los hábitos asistenciales que pueden influir en los resultados. Los

estudios que han evaluado muestras coetáneas expuestas o no a palivizumab, ofrecen resultados sesgados en contra de palivizumab, por el mayor nivel de riesgo de los pacientes a los que se indicó la profilaxis. Tan sólo un trabajo ha realizado una comparación coetánea entre poblaciones similares; encontrando exclusivamente diferencias en el subgrupo de más alto riesgo. Por otra parte, como se ha comentado anteriormente, al considerar en muchos estudios como medida de efecto los ingresos asociados a infección VRS, pueden perderse numerosos episodios de hospitalización sin determinación de VRS o con VRS negativo. Teniendo en cuenta que la medida de efecto es la hospitalización y no el diagnóstico de BA o la adquisición del virus, parece lógico tratar de detectar cambios en el perfil etiológico o en la detección del VRS relacionados con la profilaxis en los pacientes que ingresan. Hubiera sido deseable contar con procedimientos objetivos y exhaustivos de detección de bronquiolitis en las cohortes, al margen de la identificación etiológica, lo que apoyaría la validez de los resultados, especialmente si tenemos en cuenta los numerosos estudios que ha promovido la empresa que produce o comercializa palivizumab^{72, 505, 511-513, 516, 517, 520}.

- La evidencia aportada por estos estudios debe ser considerada indirecta, ya que aunque la población e intervención que se han evaluado son apropiadas, la medida de efecto habitual es una medida intermedia y potencialmente sesgada. Para que el riesgo de ingreso por infección por VRS, pueda ser considerado una medida válida de infección grave debería acompañarse de un efecto proporcional en otras variables relacionadas con gravedad (complicaciones, ingreso en UCI, ventilación mecánica o mortalidad) y controlar posibles sesgos de clasificación, controlando otras IRA bajas o bronquiolitis no relacionadas con VRS.
- Entre los trabajos revisados se recogen muestras de pacientes que son representativos de nuestro entorno, aunque existen dudas por la gran variedad de criterios empleados en la indicación de tratamiento entre países o sistemas sanitarios. En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, considerando las limitaciones metodológicas de los estudios y las dudas sobre la adecuación de las medidas de efecto empleadas, estos estudios no ofrecen información de interés para juzgar el impacto clínico de la profilaxis, al margen de la concordancia con lo observado en los ensayos clínicos originales. Las estimaciones de efectividad podrían ser aplicables a grandes prematuros o pacientes con cardiopatías complejas pero existen dudas sobre su aplicabilidad a niños con riesgo medio (33-35 semanas de gestación).
- En los estudios valorados no se ofrece información sobre la relación coste-beneficio de la profilaxis con palivizumab. Las cohortes revisadas no presentan efectos adversos mayores asociados. La magnitud del efecto en términos absolutos, menor en muchos países que lo observado en los ECA originales, deberá ser tenida en cuenta en los estudios de coste-beneficio.
- Parece necesaria la realización de estudios de ámbito poblacional y promovidos desde instituciones públicas, empleando procedimientos objetivos y exhaustivos de detección de bronquiolitis, tanto ingresadas como no, de cualquier etiología, valorando la gravedad de los pacientes e incluyendo en el análisis medidas alternativas como formas complicadas y mortalidad. Por otra parte, teniendo en cuenta las dudas sobre la conveniencia de tratar prematuros nacidos entre 33 y 35 semanas y el variado criterio seguido en múltiples países, sería conveniente reproducir un estudio con diseño experimental en este grupo de pacientes.

El campo de investigación en anticuerpos monoclonales ya está desarrollando nuevos fármacos que superen al palivizumab en inmunogenicidad, tolerancia, seguridad y propiedades farmacocinéticas y, probablemente también, en precio. El propio laboratorio que ha investigado palivizumab ya ha lanzado los primeros datos de ECA en fase I y II sobre motavizumab⁵²¹.

Ninguna de las tres GPC más importantes sobre BA recomiendan el uso rutinario de palivizumab, sino condicionado a diferentes factores de riesgo: la AAP concreta en prematuros (<35 SG), enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita²⁵⁸; SIGN es más restrictiva y lo indica en <12 meses con extrema prematuridad, cardiopatía congénica cianógena, significativa enfermedad pulmonar (congénita o adquirida) e inmunodeficiencia¹²; en la tercera GPC no se especifica en concreto la población de riesgo en la que estaría indicada²⁵⁹.

Preguntas al panel:

PV.4.1.- ¿Es eficaz el palivizumab como tratamiento preventivo para disminuir la frecuencia y gravedad de la BA por VRS en población de riesgo?

PV.4.2.- ¿Es efectivo (en estudios observacionales) el palivizumab como tratamiento preventivo para disminuir la frecuencia y gravedad de la BA por VRS en población de riesgo?

PV.4.3.- ¿Existen criterios clínicos que permitan identificar pacientes en los que palivizumab sea más eficaz o efectivo?

PV.6.- MEDIDAS PREVENTIVAS FRENTE A LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL

Bases para la toma de decisiones:

La infección nosocomial por VRS continúa siendo un problema importante. El tiempo de supervivencia del VRS en las manos es generalmente de menos de una hora, pero en las superficies de los materiales (cunas, estetoscopio, etc) puede exceder las 24 horas.

En los pacientes hospitalizados (con BA en general, pero por VRS en particular) son importantes las medidas de aislamiento y de prevención de la transmisión de la infección. En la revisión de la literatura se confirma que las medidas de control y prevención de transmisión hospitalaria de la infección (aislamiento, lavado de manos, utilización de mascarilla, guantes, gorro y calzas), no se apoyan en diseños robustos (ECA) y la mayoría de los estudios no presentan suficiente poder para detectar diferencias significativas que demuestren que reducen la transmisión nosocomial⁴. La mayoría de estas recomendaciones se apoyan en evidencias indirectas, pues no parece ético realizar estudios aleatorios controlados en técnicas bien establecidas en la reducción de infecciones cruzadas (ej. lavado de manos).

Las tres GPC^{12, 258, 259} consideran que el lavado de manos es la medida más efectiva para la prevención de la infección nosocomial por VRS. La AAP especifica que el lavado de manos debe realizarse antes y después del contacto con el paciente, después de tocar objetos en contacto con el paciente y tras quitarse los guantes²⁵⁸. Otras medidas son recomendadas específicamente por sólo alguna guía, tal como la mascarilla²⁵⁹, batas desechables¹² o el aislamiento del paciente y la restricción de visitas¹².

Algunas recomendaciones, basadas en la experiencia clínica y el consenso, son:

- Aislamiento: habitación para enfermos con VRS+, evitar visitas, personal de enfermería común.
- Lavado de manos con agua y jabón (de 15 a 30 segundos) y estetoscopio antes y después del contacto con cada paciente y tras retirar guantes. También es posible el lavado con preparados con contenido alcohólico, frotando palma contra palma y dedos/muñecas hasta que estén secas.
- Uso de guantes (no reemplaza el lavado de manos), y considerar bata y mascarilla (si previsible contacto directo con paciente), que se deben quitar antes de salir de la habitación.
- Educación sanitaria continuada.

Las medidas aquí comentadas deberían ser de aplicación generalizada en las plantas de hospitalización a todo paciente con BA, con o sin VRS identificado, considerando el riesgo de contagio, tanto de VRS (no detectado por las pruebas de diagnóstico rápido), como de otros virus implicados.

Existen experiencias aisladas sobre el uso de palivizumab en brotes de infección nosocomial por VRS en unidades de cuidados intensivos neonatales⁵²²⁻⁵²⁵, pero es preciso disponer de ECA controlados antes de extender su recomendación.

Las tres GPC^{12, 258, 259} consideran también la importancia de evitar la inhalación pasiva de tabaco, como un factor agravante de la situación respiratoria del paciente, que puede conducir a su hospitalización, y el apoyo a la lactancia materna como factor protector.

Tabla PV-1

<p>Objeto de estudio: Corticoides nebulizados</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 10 ECA con calidad media-baja (sólo 4 estudios presentaron una calidad 4/5) y publicados entre 1988 y 2009. Todos los ECA previamente analizados en el apartado de tratamiento, salvo el publicado más recientemente ⁴⁹¹.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 22 y 83 y GC entre 19 y 82 pacientes), salvo el estudio de Ermers y cols (119 vs 124) ⁴⁹¹. Edad < 24 meses en todos los casos (principalmente en < 12 meses). 3 estudios especifican primer episodio de BA ^{330, 336, 443}, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. 3 estudios consideran infecciones exclusivas por VRS ^{336, 443, 491}. 9 ECA en niños hospitalizados ^{327-331, 336, 443, 444, 491} y 1 en atención primaria ⁴⁴⁷.</p>
<p>Intervención:</p> <p>Distintos corticoides nebulizados, dosis e intervalos: 5 con budesonida (entre 1000 mcg/12hs a 200 mcg/12 hs) ^{327, 329-331, 443}, 3 beclometasona (entre 100 mcg/6hs y 250 mcg/12s) ^{444, 447, 491}, 1 dexametasona (entre 0,25 mg/ 6 hs –con adrenalina-) ³³⁶ y 1 fluticasona (150 mcg/12hs) ³²⁸.</p> <p>La duración del tratamiento osciló entre 7 días y 3 meses. El estudio de Bentur y cols ³³⁶ sólo aplica tratamiento durante el ingreso, pero mide hospitalizaciones y recurrencia de sibilancias en 3 meses</p>
<p>Comparación:</p> <p>Con placebo. En algún caso no tratamiento o tratamiento estándar</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Variables, pero principalmente síntomas (principalmente sibilancias) y rehospitalizaciones</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Variable a medio plazo: entre 3 y 15 meses principalmente, en algún caso a 2 años ³²⁹</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>4 ECA no encuentran diferencias. 3 ECA encuentran diferencias significativas a favor de GI, siendo las de más interés clínico: reducción de un 30% de reingreso por broncoespasmo a 16 semanas ³²⁷ y reducción de un 25% de tratamiento inhalador a los 12 ³²⁸ y 24 meses ³²⁹. El reciente estudio de Ermers y cols ⁴⁹¹ sólo encuentra en niños no ventilados un modesto efecto en el número de días con sibilancias (no en el conjunto global). 2 ECA encuentra diferencias significativas en contra de GI: incremento de un 39,5% de reingresos a los 6 meses ³³⁰ y un 34% de incremento de síntomas a los 12 meses ³³¹. Diferencias clínica y estadísticamente poco importantes y no consistentes.</p> <p>La RS publicada en 2006 por Blom y cols ²⁷⁰ revisa 5 ECA o cuasialeatorizados de buena calidad, en la que compara corticoides inhalados vs placebo en < 2 años con BA (el tratamiento debía haberse iniciado durante la fase aguda de la infección y seguimiento mínimo de 3 meses) y apoya la ausencia de efecto de los corticoides inhalados para prevenir las sibilancias postbronquiolitis, si bien el número de participantes incluidos y la incapacidad para agrupar los resultados clínicos impide el poder hacer recomendaciones sólidas. El posterior estudio de Ermers y cols ⁴⁹¹ de mayor tamaño muestral y calidad apoya los datos de su falta de eficacia como tratamiento preventivo de las sibilancias recurrentes.</p> <p>Castro Rodríguez y cols ² han publicado recientemente una interesante RS con MA sobre el papel de los corticoides inhalados en los niños < 5 años con sibilancias recurrentes y/o asma, en el que se analizan 29 ECA (3592 pacientes). Para valorar las reagudizaciones se obtuvieron datos de 16 estudios (2.805 niños), encontrando una menor incidencia en el grupo de corticoides inhalados que en el grupo placebo (18 % vs 32,1%; RR 0,59 [IC95%: 0,52 a 0,67], NNT 7 [IC95%: 6 a 9]). En el análisis de sensibilidad se comprueba que aunque los pacientes con sibilancias recurrentes muestran una significativa reducción de reagudizaciones ésta es significativamente menor que en el caso de los niños diagnosticados de asma. Una importante limitación del estudio es la falta de información sobre los criterios de inclusión de cada estudio, principalmente cómo se definió la existencia de asma o sibilancias recurrentes, lo que limita la</p>

<p>interpretación del análisis de sensibilidad. Paradójicamente, no se encontraron diferencias entre los pacientes atópico y no atópicos. Para las variables secundarias se muestra mejoría significativa en las escalas de valoración clínica, disminución en el uso de salbutamol, y aumento de los parámetros FEV1 y PEF en los pacientes que reciben CI frente a los que recibieron placebo. Según este estudio, los corticoides inhalados son útiles en lactantes y preescolares con sibilantes recurrentes/asma para reducir las reagudizaciones al comparar con placebo, independientemente de la edad, diagnóstico, presencia de atopia, modo de dispensación y tipo de corticoide utilizado.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Escasa. De los 5 ECA de mayor calidad ($\geq 4/5$) en dos de se obtiene algún resultado significativo a favor del GI ^{328, 491}, en otro en contra del GI ³³⁰ y en dos ningún resultado significativo ^{336, 443}. El estudio de Fox y cols ³³¹ ofrece un efecto potencialmente perjudicial de budesonida como tratamiento preventivo, lo que no resulta consistente con otros estudios: no explicación farmacológica para el empeoramiento (posible error tipo 1 por mayor número de varones en este grupo, los cuales presenta más síntomas y precisan más broncodilatador). También el estudio de Richter y cols ³³⁰ es desfavorable al GI (más reingresos por patologías respiratorias a los 6 meses). En la RS ²⁷⁰ sólo el estudio de Wong y cols ³²⁸ encuentra algún beneficio: menor uso de broncodilatadores/corticoides.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los ECA, salvo el estudio de Ermers y cols ⁴⁹¹. Pero mejora en los resultados expuestos en la RS ²⁷⁰</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Riesgo alto de sesgos, derivados de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes. 2 estudios financiados por la industria farmacéutica ^{328, 443}.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios a medio plazo (12-24 meses, y en relación con reingresos y síntomas), pero no consistente en todos los ECA. Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (3 de los 10 ECA incluían primeros episodios), y en todo caso serían representativos de los pacientes atendidos principalmente a nivel hospitalario. Los tipos de corticoides, así como sus dosis y pautas de administración son muy heterogéneas.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Los pacientes son representativos de los atendidos en el medio hospitalario, si bien la duración del tratamiento osciló entre el tiempo de ingreso y hasta 3 meses. Especial validez en los 3 estudios que especifican primer episodio de BA ^{330 336, 443}, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población; en estos ECA no se encuentran diferencias significativas o, bien, desfavorables a la intervención ³³⁰. Los resultados de los ECA individuales y de la RS ²⁷⁰ no apoyan el uso de corticoides nebulizados como tratamiento de mantenimiento preventivo para la enfermedad de las vías aéreas postbronquiolitis.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En 3 ECA se estudian los efectos adversos, escasos y poco significativos. Predominio de riesgos (exposición a medicación innecesaria, con potenciales efectos adversos) frente a beneficios (posibilidad de mejoría en el seguimiento de algunos pacientes, pero datos contradictorios y no consistentes). No estudio de costes.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información, aunque cabe considerar la "corticofobia" frente a la posibilidad de otras alternativas (antileucotrienos).</p>

Estimación del impacto de futuros estudios:

Mejor definición de pacientes (< 12 meses con primer episodio de BA y excluir posible asma del lactante), intervención (principalmente budesonida a dosis habituales -200 a 400 mcg/12 hs-) y variables clínicas de interés (recurrencia sibilancias, uso de medicación de rescate y reingresos) a largo plazo (mejor > 2 años) y con mayor tamaño muestral. El estudio de Ermers y cols⁴⁹¹, publicado tras la revisión sistemática, cumple buena parte de estas premisas

Tabla PV-2

<p>Objeto de estudio: Corticoides orales</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 4 ECA con calidad media (2 estudios presentaron una calidad de 3/5 y 2 de 4/5) y publicados entre 1998 y 2003. Todos estos ECA previamente analizados en el apartado de tratamiento, que se analizan por incluir medidas de efecto a medio-largo plazo.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 20 y 73 y GC entre 18 y 74). Edad < 24 meses. 3 estudios especifican primer episodio de BA ^{448, 450, 451}, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. 2 estudios consideran infecciones exclusivas por VRS, en un caso sólo BA ⁴⁵⁰ y en otro con cualquier tipo de infección respiratoria ⁴⁵⁵. 3 ECA en niños hospitalizados ^{450, 451, 455} y 1 en urgencias ⁴⁴⁸</p>
<p>Intervención:</p> <p>Prednisolona en todos los ECA, entre 1 y 2 mg/Kg/día cada 12 o 24 hs. La duración del tratamiento entre 3 y 7 días.</p>
<p>Comparación:</p> <p>Con placebo o con tratamiento estándar.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Síntomas respiratorios recurrentes (principalmente sibilancias/asma).</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Seguimiento durante un año ^{451, 455}, 2 años ⁴⁴⁸ y 5 años ⁴⁵⁰.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>Ninguno de los 4 ECA encuentra diferencias significativas en las variables analizadas.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Suficiente en contra de la intervención.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Escasa, condicionada por el tamaño muestral.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Riesgo de sesgos derivados del bajo tamaño muestral y de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante (si esto último sólo acaece en un ECA ⁴⁵⁵, pues el resto de ECA consideran como criterio de inclusión ser el primer episodio de BA).</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, pues bien definida la población (generalmente lactantes hospitalizados con primer episodio de BA), intervención (prednisolona oral entre 3 y 7 días) y medidas de interés (principalmente síntomas respiratorios recurrentes: sibilancias/asma), si bien los 4 ECA son de baja calidad y</p>

pequeño tamaño muestral.
Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: Los pacientes corresponden a lactantes hospitalizados. Los corticoides orales no son útiles como tratamiento de mantenimiento preventivo para la enfermedad de las vías aéreas postbronquiolitis.
Balance coste-beneficio-riesgo: Sólo en 1 ECA se estudian los efectos adversos, no presentes. Predominio de riesgos (exposición a medicación innecesaria, con potenciales efectos adversos) frente a beneficios (ausente). No estudio de costes.
Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes: No hay información, aunque cabe considerar que la “corticofobia” frente a la posibilidad de otras alternativas (ej. antileucotrienos) es mayor en el uso de la vía oral que la nebulizada.
Estimación del impacto de futuros estudios: Poco probable, ya que la ausencia de efecto de los corticoides orales en el tratamiento preventivo, hace que las líneas de investigación se dirijan a los corticoides nebulizados.

Tabla PV-3

<p>Objeto de estudio: Montelukast</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 2 ECA realizados por el mismo grupo investigador, uno con calidad media-baja y pequeño tamaño muestral publicado en 2003⁴⁹² y otro con calidad media-alta y mayor tamaño muestral publicado en 2008⁴⁹³ (con resultados contradictorios).</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los 2 ECA es diferente: el inicial con 65 en GI y 65 en GC⁴⁹² frente al posterior con 327 y 324 en los 2 GI (montelukast 4 mg/día y 8 mg/día, respectivamente) y 328⁴⁹³. Edad 3-36 meses con primer episodio de BA⁴⁹² o 3-24 meses con primer o segundo episodio de BA⁴⁹³. Los 2 ECA en niños hospitalizados</p>
<p>Intervención:</p> <p>Montelukast, 5 mg/día⁴⁹² o bien, dos grupos de intervención en el último ECA, con 4 u 8 mg/día⁴⁹³, vía oral y durante 28 días.</p>
<p>Comparación:</p> <p>Placebo.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Ausencia de síntomas durante 24 hs⁴⁹² o bien días libres de síntomas en 4 semanas (fase de intervención) y 20 semanas (fase de seguimiento)⁴⁹³. Como variables secundarias se consideran exacerbaciones, uso de corticoides, etc.</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Seguimiento durante la fase de intervención (4 semanas) y durante la fase de seguimiento (bien 12 semanas⁴⁹² o 20 semanas⁴⁹³).</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>En el ECA inicial se confirma diferencia estadísticamente significativa en la ausencia de síntomas durante 24 hs en los cinco ítems en la fase de intervención (22% GI vs 4% GC), con diferencia de incidencias: de 18 días/100 tratados (IC95%: 15,5 a 20,4), lo que equivale a tratar 5,5 días para obtener 1 día libre de síntomas⁴⁹². No diferencias significativas en el ECA posterior, de mayor calidad y tamaño muestral y que mejora las limitaciones del estudio anterior⁴⁹³. En el análisis post-hoc de 523 pacientes con síntomas persistentes ($\leq 30\%$ días libres de síntomas en semanas 1-2) sí se apreciaron diferencias entre los GI y GC en las semanas 3-24 en el porcentaje de días libres de síntomas: 5,7 (0,0 a 11,3) entre GI1 (4 mg/día) y GC y 5,9 (0,1 a 11,7) entre GI2 (8 mg/día) y GC; dado que pérdidas postaleatorización altas (24%), las diferencias significativas encontradas en el análisis post-hoc deben ser confirmadas en futuros estudios⁴⁹³.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>El ECA más actual, de mayor calidad y tamaño muestral⁴⁹³, contradice los resultados del primer ECA⁴⁹².</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Correcta en el ECA de mayor tamaño muestral⁴⁹³.</p>

<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Riesgo alto de sesgos en el primer ECA ⁴⁹², por la baja calidad, pequeño tamaño muestral y elevadas pérdidas en período postintervención (33,1%). Riesgo bajo de sesgos en el segundo ECA ⁴⁹³, principalmente derivado de las elevadas pérdidas en período postintervención (24%). Ambos financiados por la industria farmacéutica.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, pues bien definida la población (generalmente lactantes hospitalizados con primer o segundo episodio de BA), intervención (montelukast oral a distintas dosis) y medidas de interés (principalmente ausencia de síntomas), especialmente tras la publicación del ECA más actual.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Los pacientes son representativos de los atendidos en el medio hospitalario, planteando la intervención con diferentes dosis de montelukast. Con la información clínica disponible no se puede aconsejar su uso para prevenir la enfermedad de vías respiratorias postbronquiolitis.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En los 2 ECA se estudian los efectos adversos: todas las dosis de tratamiento fueron bien toleradas y con efectos adversos similares al GC. Balance entre ausencia de beneficios (confirmado en el segundo ECA, de mayor calidad) y ausencia de riesgos, por lo que la ausencia de eficacia y los costes asociados condicionan la decisión terapéutica en la prevención de la enfermedad reactiva vías aéreas postbronquiolitis.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Deseable la realización de ECA independiente de la industria farmacéutica que confirme estos hallazgos y que valore los resultados de su utilización en lactantes con BA, a diferencia del asma.</p>

Tabla PV-4

<p>Intervención: Inmunoglobulinas IV</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 3 ECA, de diferente calidad y publicados entre 1993 y 1998. Dos estudios ^{497, 498} realizados por el mismo grupo de trabajo.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral de los estudios es adecuado: GI entre 79 y 250 y GC entre 89 y 260. Un ECA considera ≤ 24 meses con factor de riesgo de prematuridad y/o DBP ⁴⁹⁶, otro ≤ 48 meses con cardiopatía congénita ⁴⁹⁷ y el tercero ≤ 48 meses con cardiopatía, prematuridad y/o DBP ⁴⁹⁸. Los 3 ECA en niños hospitalizados.</p>
<p>Intervención:</p> <p>IgIV a 750 mg/Kg (15 ml/Kg) cada mes; el ECA de Groothuis y cols ⁴⁹⁸ también considera un grupo de IgIV a dosis bajas (150 mg/Kg).</p>
<p>Comparación:</p> <p>Placebo (albúmina 1% IV) ⁴⁹⁶ o no tratamiento ^{497, 498}.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS ^{496, 497} o infecciones respiratorias inferiores por VRS ⁴⁹⁸. Las medidas secundarias son días de hospitalización, UCI, VM, etc.</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Seguimiento durante la fase de intervención y durante la fase de seguimiento tras la última administración (30 días ⁴⁹⁶, 16 semanas ⁴⁹⁷ o segunda estación epidémica ⁴⁹⁸).</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>En el ECA de Simoes y cols ⁴⁹⁷ no se encuentran diferencias significativas (en el análisis de subgrupos, la única diferencia significativa es la reducción de hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS en < 6 meses) y se desaconseja expresamente su uso en cardiopatías cianógenas. Los otros 2 ECA detectan diferencias significativas en la menor hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS, con reducción del riesgo entre 5,5% ⁴⁹⁶ y 12,8% ⁴⁹⁸ (en este último estudio sólo cuando se usa IgIV a dosis estándar, no a la dosis baja), así como en la intensidad de la enfermedad por VRS.</p> <p>La RS de Wang y cols ²⁷⁴ del año 2000 (actualmente retirada de la Colaboración Cochrane) recogía estos 3 ECA con IgIV policlonal y también el Impact Study con anticuerpos monoclonales IM (palivizumab), lo que dado el gran tamaño muestral y potencia del ECA con palivizumab ⁴⁹⁹, distorsionaba los propios datos de la IgIV exclusivamente. Los datos significativos de esta RS eran menor hospitalización (OR: 0,48 (0,37 a 0,64); NNT= 17) y menor ingreso en UCI (OR: 0,47 (0,20 a 0,77); NNT= 50). En esta RS ya se destacaba la importante variación en la tasa de hospitalización basal de los estudios (menor a medida que pasa el tiempo), entre 20,2% de Groothuis y cols ⁴⁹⁸ en el año 1993 y 10,6% del Impact Study ⁴⁹⁹ en el año 1998.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Dos de los 3 ECA encuentran resultados favorables a la intervención con IgIV ^{496, 498}, pero en todos los estudios se destacan los inconvenientes de la infusión IV y sobrecarga de volumen. Destacar que el ECA de Simoes y cols ⁴⁹⁷ realiza la expresa recomendación de no usar en cardiopatías cianógenas (por sus efectos adversos).</p>

<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Correcta en los 2 ECA de mayor tamaño muestral ^{496, 497}.</p>
<p>Estimación de sesgos:</p> <p>Riesgo intermedio de sesgos, pues no definidos los criterios de ingreso (medida principal del ECA) y porque todos los ECA están financiados, parcial o totalmente, por MedImmune, empresa fabricante de la IgIV. Asimismo, el autor principal de la RS había participado en Impact Study y era consultor de laboratorios MedImmune y Abbot.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, pues bien definida la población (generalmente lactantes ≤ 48 meses hospitalizados con algún factor de riesgo de infección por VRS: prematuridad, DBP y/o cardiopatía), intervención (IgIV a similar dosis) y medidas de interés (principalmente hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS).</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Los pacientes son representativos de lactantes de riesgo frente a la infección por VRS atendidos en el medio hospitalario. Su aplicabilidad está condicionada por los efectos adversos de la administración IV de la inmunoglobulina policlonal y la disponibilidad de anticuerpos monoclonales IM.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En los 3 ECA se estudian los efectos adversos y en todos se destacan los problemas relativos a la infusión IV y la sobrecarga de volumen (15 ml/Kg), especialmente en los pacientes con DBP. El ECA de Simoes y cols ⁴⁹⁷ describe mayor incidencia de episodios cianóticos en cardiopatías cianógenas (28% vs 8,5% GC; p= 0,009), por lo que lo contraindica específicamente en estos pacientes.</p> <p>El balance entre beneficios (disminución hospitalización) y riesgos (acceso IV, sobrecarga de volumen, crisis de cianosis en cardiopatas, etc) es desfavorable, máxime con la disponibilidad de anticuerpos monoclonales. Existen estudios de evaluación económica: aunque palivizumab es una medicación más cara que la IgIV, se prefiere por su perfil de eficacia y seguridad.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>Preferible la vía IM de los anticuerpos monoclonales que la vía IV de la inmunoglobulina frente VRS, máxime en una medicación que se pauta mensualmente durante la época epidémica.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Improbable, dado que la investigación sobre IgIV frente al VRS se ha relegado frente al campo de los anticuerpos monoclonales (palivizumab y otros).</p>

Tabla PV-5

<p>Objeto de estudio: Palivizumab (eficacia en ECA)</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen sólo 2 ECA, ambos con calidad alta (5/5) y con similar diseño: el publicado en 1998 en lactantes prematuros (con o sin DBP) ⁴⁹⁹ y el publicado en 2003 en lactantes con cardiopatías congénitas (hemodinámicamente significativas) ⁵⁰³.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>El tamaño muestral es importante: 1002 pacientes en GI y 500 en GC en el estudio Impact (prematuros <35 SG y ≤ 6 meses de vida y prematuros con DBP y ≤ 24 meses de vida y que han requerido tratamiento médico en los últimos 6 meses) ⁴⁹⁹; 639 en GI y 642 en GC en el ECA de Feltes y cols (≤24 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa en el que no se ha realizado cirugía correctora o sólo se ha realizado una cirugía paliativa) ⁵⁰³. Los 2 ECA en niños hospitalizados.</p>
<p>Intervención:</p> <p>Palivizumab IM, 15 mg/Kg una vez al mes y durante 5 meses (octubre-marzo).</p>
<p>Comparación:</p> <p>Placebo.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS. Como medidas secundarias: días hospitalización, días oxigenoterapia, necesidad y días de ventilación mecánica, necesidad y días de UCI, mortalidad.</p>
<p>Tiempo:</p> <p>Seguimiento durante 150 días (hasta 30 días después de última dosis) .</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p> <p>En Impact Study ⁴⁹⁹ la hospitalización en GI es 4,8% vs 10,6% en GC; RAR: 5,8% (IC95%: 2,8 a 8,8), RRR: 55% (38 a 72) y NNT: 17 (11 a 36). En Feltes y cols ⁵⁰³ la hospitalización en GI es 5,3% vs 9,7% en GC; RAR: 4,4 (IC95%: 1,7 a 7,3), RRR: 45 (IC95%: 23 a 67) y NNT: 23 (IC95%: 14 a 67). En ambos estudios para las medidas secundarias los resultados se expresan como incidencia acumulada y como número de eventos por cada 100 pacientes, lo que puede inducir a confusión; cuando se realiza el análisis por pacientes ingresados (en los que se constatan las variables secundarias) se comprueba que las diferencias son menos marcadas ⁵⁰³ o, incluso, contrapuestas ⁴⁹⁹: en el GI se ingresa menos, pero estos están más graves.</p>
<p>Consistencia entre estudios:</p> <p>Los resultados de ambos estudios, realizados con el mismo diseño y patrocinio, son consistentes en sus resultados. Sin embargo, en Impact Study ⁴⁹⁹ los dos únicos pacientes ingresados que fallecen están en el GI y se constata que entre los grupos de mayor riesgo (<32 SG y con DBP) resulta menos efectivo. De forma similar, en el ECA de Feltes y cols ⁵⁰³ entre los grupos de mayor riesgo (cardiopatías cianógenas) resulta menos efectivo.</p>
<p>Precisión de las estimaciones:</p> <p>Correcta, dado el amplio tamaño muestral de ambos ECA.</p>

<p>Estimación de sesgos:</p> <p>No definidos los criterios de ingreso (medida principal del ECA), así como el concepto “hemodinámicamente significativo” en el estudio de Feltes y cols⁵⁰³. Ambos estudios financiados por por MedImmune, empresa fabricante del palivizumab.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica:</p> <p>La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa debido a la correcta definición de pacientes y de la intervención, así como por la calidad de los ECA y tamaño muestral. El único inconveniente es la no definición de los criterios de ingreso (medida principal de los ECA), el que los resultados clínicamente importantes (mortalidad y/o gravedad de la infección por VRS) se han considerado como medidas secundarias, así como la insuficiente expresión de la magnitud de efecto en la variable principal (se expresa la RRR, y se obvia la RAR y NNT) y secundarias (eventos por 100 pacientes en lugar de eventos por pacientes ingresado).</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Según los resultados de los 2 ECA, palivizumab parece útil como tratamiento preventivo para disminuir la hospitalización por VRS en lactantes con factores de riesgo (prematuros con o sin DBP y en recién nacidos con cardiopatías hemodinámicamente significativas). Cabe recordar que el NNT en Impact Study⁴⁹⁹ es de 17 pacientes prematuros (IC95% 11-36), y en el ECA de Feltes y cols⁵⁰³ es de 23 lactantes cardiopatas (IC95% 16-67), y que estos resultados son peores en los pacientes más graves: prematuros < 32 SG, prematuros con DBP y cardiopatías. Sin duda, el aumento del NNT empeora el análisis coste-efectividad del producto en estudio; este aspecto no se aborda en ninguno de los ECA realizados con palivizumab, pero dado que el objetivo principal en ambos estudios es que los pacientes tratados ingresen menos, en buena parte lo que parece buscarse es una reducción de costes. La evaluación económica es esencial a la hora de la aplicabilidad de este anticuerpo monoclonal.</p>
<p>Balance riesgo-beneficio-coste:</p> <p>En los 2 ECA se estudian los efectos adversos, sin diferencias significativas entre GI y GC. La única diferencia significativa observada ha sido en el ECA de Feltes y cols⁵⁰³: mayor presencia de graves eventos adversos en el GC (63,1%) que en el GI (55,4%), aunque no se detalla en el texto a qué se refiere y si tuvo relación con la aplicación de la medicación.</p> <p>Los beneficios del palivizumab parecen merecer la pena frente a los perjuicios (no diferencias significativas en los efectos adversos), pero no sabemos si frente a los costes (no se aborda en los ECA). El balance riesgo-beneficios estará muy condicionado por los costes elevados de este anticuerpo monoclonal (existen numerosos estudios de evaluación económica con resultados contradictorios) y la potencial necesidad de redefinir las indicaciones de uso en aquellas poblaciones de mayor riesgo.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Deseable la realización de ECA independiente de la industria farmacéutica que confirme estos hallazgos y que valore los resultados especialmente dependientes de los criterios de ingreso y de la tasa basal de hospitalización por BA en la región de estudio (de donde se obtienen los cálculos de RRA, NNT y estudios de coste-efectividad y coste-beneficio, fundamentales en un fármaco de elevado coste).</p>

Tabla PV-6

<p>Objeto de estudio: Palivizumab (efectividad en estudios observacionales)</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Siete trabajos comparan la incidencia de ingreso por IRA baja, bronquiolitis o enfermedad respiratoria con o sin infección por VRS en cohortes antes y después de la introducción de palivizumab^{253, 506, 509, 510, 512, 514, 516}. Tres estudios comparan la incidencia de cohortes coetáneas tratadas o no tratadas^{511, 515, 516}. Cuatro trabajos evalúan el riesgo de ingreso por infección por VRS en cohortes con pautas de tratamiento adecuadas o inadecuadas o en días protegidos respecto no protegidos^{504, 509, 517, 518}. Ocho estudios evalúan el riesgo de ingreso en cohortes tratadas sin grupo control^{3, 72, 505, 513, 519, 520, 526, 527}. Dos estudios valoran la efectividad de palivizumab en el control de brotes nosocomiales en UCI neonatales^{522, 523}. Dos estudios evalúan series de pacientes con bronquiolitis, valorando el riesgo de ingreso o ingreso en UCI en función de haber recibido previamente o no palivizumab^{507, 508}. Un estudio valora si existe diferencia en la carga viral de los pacientes que ingresan con infección por VRS en función de haber recibido previamente o no palivizumab⁵²⁸. Una revisión sistemática valora el coste-efectividad de la administración de la primera dosis de P vz antes del alta hospitalaria neonatal en comparación con ambulatoria⁵²⁹, no encontrando estudios que respondan a esta cuestión.</p>
<p>Pacientes:</p> <p>La mayoría de los trabajos incluyen muestras de prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, aunque algunos incorporan población general⁵⁰⁷⁻⁵¹⁰. Un estudio analiza pacientes con fibrosis quística⁵⁰⁶ y tres estudios pacientes con cardiopatía congénita^{504, 505, 520}. El tamaño muestral de los trabajos es variado, presentando algunos de ellos limitaciones relacionadas con el escaso número de eventos (ingresos), no obstante, diversas cohortes de prematuros multicéntricas son lo suficientemente grandes para ofrecer estimaciones precisas del riesgo de ingreso. Parte de las diferencias en los resultados son atribuibles al mayor o menor riesgo de la cohortes estudiadas.</p>
<p>Exposición:</p> <p>Las cohortes expuestas reciben palivizumab, una inyección mensual durante la epidemia de infección por VRS (según el área geográfica; la mayoría de noviembre a marzo). La inclusión en las cohortes se hace habitualmente por indicaciones de riesgo relacionadas con la prematuridad o la asociación de enfermedad pulmonar crónica, existiendo una gran variación entre países y épocas en los criterios de indicación. Algunas cohortes expuestas incluyen pacientes que no cumplen criterios de indicación y algunas cohortes control pacientes con criterios que no recibieron palivizumab. El número de dosis depende del mes de incorporación a la cohorte. Algunos estudios analizan el impacto a nivel poblacional del inicio del programa de profilaxis con palivizumab, considerando en las cohortes expuestas sujetos con y sin la intervención^{509, 510, 516}.</p>
<p>Comparación:</p> <p>La comparación se realiza con niños no tratados o incorrectamente tratados con palivizumab. En los estudios de base poblacional la comparación se hace entre áreas o épocas sin programa de profilaxis^{509, 510, 516}.</p>
<p>Medidas principales:</p> <p>La mayoría de los estudios han considerado como medida de efecto los episodios de hospitalización con infección por VRS, con o sin criterios clínicos de IRA; sólo en siete de ellos se han recogido el conjunto de hospitalizaciones por IRA, con o sin VRS^{3, 72, 509-513}. Pocos estudios han detallado la frecuencia de bronquiolitis^{3, 72, 514, 515} y sólo uno los episodios ambulatorios⁷². Los trabajos en los que la medida de efecto es el primer ingreso por IRA baja en menores de 1-2 años podrían ser representativos del riesgo de ingreso por bronquiolitis, ya que es la forma clínica más habitual en esos episodios. La consideración como medida de efecto de los ingresos por cualquier enfermedad respiratoria en la que se haya detectado VRS, implica un alto riesgo de error, ya que pueden perderse numerosos episodios de hospitalización sin determinación de VRS o con VRS negativo. Teniendo en cuenta que la medida de efecto es la hospitalización y no el diagnóstico de bronquiolitis o la adquisición del virus, parece lógico tratar de detectar cambios en el perfil etiológico o en la detección del VRS, relacionados con la profilaxis. Las bronquiolitis por VRS pueden constituir en torno a un 35%-50% de todas las bronquiolitis hospitalizadas, por lo que cualquier cambio en esta proporción tiene interés a la hora de valorar la efectividad de la profilaxis, especialmente si queremos asegurarnos que el registro diferencial de las infecciones por VRS influya en los resultados. A pesar de que la mayoría de los trabajos no ofrecen información al respecto, al menos en dos estudios se sugiere un aumento de las IRA con VRS negativo o no identificado^{509, 511}.</p>
<p>Tiempo:</p> <p>La mayoría de los estudios presentan seguimientos de las cohortes a lo largo de las estaciones de infección por VRS (otoño-invierno), presentando algunos de ellos datos de cohortes de varios años agrupadas o por separado.</p>
<p>Intensidad del efecto o fuerza de la asociación:</p>

En los estudios que evalúan la reducción del riesgo tras la introducción del programa de profilaxis con palivizumab, con respecto controles históricos, se ha observado una reducción de ingresos por infección por VRS en niños prematuros de un 40-60%, con RAR muy variadas en función del nivel de riesgo de las cohortes. La disminución relativa del riesgo es similar a la observada en los ensayos clínicos; aunque en términos absolutos la magnitud del efecto es discreta, especialmente en ciertos países.

El efecto para el conjunto de IRA bajas o bronquiolitis, varía entre una disminución del riesgo, equivalente al efecto observado con los casos por VRS⁵¹², a una mantenimiento o incluso aumento del riesgo^{509, 510}. En los trabajos que comparan cohortes tratadas con no tratadas coetáneas, dos estudios muestran un riesgo similar o incluso mayor en los tratados, debido, probablemente, al mayor riesgo basal de las cohortes tratadas^{511, 515}. Una comparación entre áreas de población similares con o sin programa de profilaxis sólo encuentra una disminución del riesgo en un análisis del subgrupo de prematuros de alto riesgo (<33 SG; 33-35 SG con enfermedad pulmonar crónica)⁵¹⁶.

La comparación de pacientes con pautas de palivizumab correctas o incorrectas muestra una disminución del efecto asociado al incumplimiento o retraso de las dosis (en torno al 50%)^{509, 517, 518}. Otros estudios que han valorado la utilidad de palivizumab en la prevención del contagio nosocomial de la infección UCI neonatales o la diferente evolución de ingresos por bronquiolitis previamente tratadas, no ofrecen información de interés. Un trabajo ha recogido el potencial impacto de la profilaxis sobre la casuística de ingresos en UCI pediátricas, encontrando que la mayoría de los pacientes con bronquiolitis que requieren ingreso en UCI y ventilación mecánica no cumplen criterios de tratamiento con palivizumab⁵⁰⁸.

Por último, las diferentes cohortes publicadas de niños prematuros o con cardiopatía congénita, tratados con palivizumab, sin grupo control, han encontrado incidencias acumuladas de ingreso variadas, en función del diferente nivel de riesgo de las muestras incluidas. La mayoría de los trabajos se limitan a describir los ingresos por infección por VRS, con intervalo de resultados entre 0,8 y 4,6%. Algunas series que presentan estaciones sucesivas encuentran riesgos decrecientes, que parecen debidos a la progresiva inclusión de niños de menor riesgo en las cohortes tratadas⁵¹⁹. Considerando tres estudios con estimaciones del riesgo de ingreso por IRA o bronquiolitis por cualquier causa, los casos por VRS representan entre una cuarta parte y un tercio del total^{3, 72, 513}. Además, las bronquiolitis que originan ingreso hospitalario suponen menos del 10% de las bronquiolitis que presentan estos pacientes⁷².

En nuestro país, el estudio IRIS ha encontrado en la cohorte de prematuros de ≤32 SG tratada con palivizumab una reducción de riesgo de ingreso por infección por VRS, con respecto a la cohorte histórica, superior a la del ensayo clínico original (Riesgo de ingreso en la cohorte tratada: 3,9%; en la cohorte control histórica: 13,2%). No obstante, podría haber diferencias epidemiológicas o en las características de los ingresos con el estudio IMPACT, ya que en el ensayo clínico el riesgo de ingreso por enfermedad respiratoria no relacionada con el VRS era en el grupo control del 14% (en comparación con el 10% por VRS), mientras que en el estudio IRIS los ingresos no relacionados con el VRS sólo alcanzaban en el grupo control el 5,2% (en comparación con el 13,2% por VRS).

En Andalucía, el estudio del Grupo de Hospitales Benazuza, encuentra en una cohorte de recién nacidos tratados con palivizumab un riesgo de ingreso por BA por VRS del 3,9% (para los ingresos por BA no relacionadas con el VRS el riesgo fue del 6,5%). En un estudio retrospectivo realizado años antes en la misma área geográfica¹⁴, se había encontrado un riesgo para el conjunto de BA de 10,6% en prematuros de <32 SG y de 9,8% en cardiopatías con hiperaflujo pulmonar.

El estudio CIVIC ha encontrado en niños españoles con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, mayoritariamente tratados con palivizumab, un riesgo de ingreso por infección por VRS del 3,2% (2,32% entre los casos con profilaxis completa y 7,08% entre los que tuvieron profilaxis incompleta; no obstante, no detallan si el ingreso se produjo en periodo de cobertura de la profilaxis), inferior al observado en el ensayo clínico original (5,3%).

Consistencia entre estudios:

Teniendo en cuenta las diferencias metodológicas existentes entre los diferentes estudios resulta difícil valorar la consistencia de los resultados observados. No obstante, podemos considerar relativamente consistentes los resultados de las estimaciones de riesgo de ingreso por infecciones por VRS. Existen importantes diferencias, cuando lo que se consideran son el conjunto de bronquiolitis o IRA bajas.

Precisión de las estimaciones:

Las estimaciones de riesgos parecen suficientemente precisas, si exceptuamos algunos trabajos con escaso tamaño muestral^{506, 514, 518}. Sólo las cohortes tratadas con alto riesgo de ingreso previo (<33 SG o con enfermedad pulmonar crónica) presentan una reducción significativa del riesgo de ingreso por infección por VRS^{509, 510, 512, 514, 516}. En dos estudios no se observó reducción significativa del riesgo^{511, 515}, por ser la reducción muy discreta⁵¹⁵ o comparar cohortes heterogéneas⁵¹¹. Se ha encontrado un significativo mayor riesgo en los pacientes en los que había transcurrido más de un mes de la última dosis⁵⁰⁹; de otros dos estudios en los que sólo se comparó la incidencia acumulada en función de que la pauta fuera en conjunto correcta sólo uno encontró diferencias significativas, aunque este análisis puede resultar inapropiado^{517, 518}.

Estimación de sesgos:

Los estudios incluidos en esta revisión presentan un alto riesgo de diferentes tipos de sesgos. Tras la publicación de

<p>los ensayos clínicos originales sobre eficacia de palivizumab en prematuros y cardiópatas, no contamos con ningún estudio de diseño experimental que haya reproducido los resultados inicialmente observados, ni que haya tratado de demostrar la eficacia de palivizumab, considerando otras medidas de efecto. La falta de asignación aleatoria de la intervención evaluada limita la validez de los resultados. Los trabajos en los que se comparan muestras antes y después de la implantación del programa de profilaxis, tanto si es en grupos de pacientes como en muestras poblacionales, no pueden controlar los cambios epidemiológicos espontáneos, ni modificaciones en otras medidas preventivas o en los hábitos asistenciales que pueden influir en los resultados. Los estudios que han evaluado muestras coetáneas expuestas o no a palivizumab, ofrecen resultados sesgados en contra de palivizumab, por el mayor nivel de riesgo de los pacientes a los que se indicó la profilaxis. Tan sólo un trabajo ha realizado una comparación coetánea entre poblaciones similares; encontrando exclusivamente diferencias en el subgrupo de más alto riesgo.</p> <p>Por otra parte, como se ha comentado anteriormente, al considerar en muchos estudios como medida de efecto los ingresos asociados a infección VRS, pueden perderse numerosos episodios de hospitalización sin determinación de VRS o con VRS negativo. Teniendo en cuenta que la medida de efecto es la hospitalización y no el diagnóstico de bronquiolitis o la adquisición del virus, parece lógico tratar de detectar cambios en el perfil etiológico o en la detección del VRS relacionados con la profilaxis en los pacientes que ingresan. Hubiera sido deseable contar con procedimientos objetivos y exhaustivos de detección de bronquiolitis en las cohortes, al margen de la identificación etiológica, lo que apoyaría la validez de los resultados, especialmente si tenemos en cuenta los numerosos estudios que ha promovido la empresa que produce o comercializa palivizumab^{72, 505, 511-513, 516, 517, 520}.</p>
<p>Grado de relación con la pregunta clínica (evidencia directa o indirecta)</p> <p>La evidencia aportada por estos estudios debe ser considerada indirecta, ya que aunque la población e intervención que se han evaluado son apropiadas, la medida de efecto habitual es una medida intermedia y potencialmente sesgada. Para que el riesgo de ingreso por infección por VRS, pueda ser considerado una medida válida de infección grave debería acompañarse de un efecto proporcional en otras variables relacionadas con gravedad (complicaciones, ingreso en UCI, ventilación mecánica o mortalidad) y controlar posibles sesgos de clasificación, controlando otras IRA bajas o bronquiolitis no relacionadas con VRS.</p>
<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Entre los trabajos revisados se recogen muestras de pacientes que son representativos de nuestro entorno, aunque existen dudas por la gran variedad de criterios empleados en la indicación de tratamiento entre países o sistemas sanitarios. En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, considerando las limitaciones metodológicas de los estudios y las dudas sobre la adecuación de las medidas de efecto empleadas, estos estudios no ofrecen información de interés para juzgar el impacto clínico de la profilaxis, al margen de la concordancia con lo observado en los ensayos clínicos originales. Las estimaciones de efectividad podrían ser aplicables a grandes prematuros o pacientes con cardiopatías complejas pero existen dudas sobre su aplicabilidad a niños con riesgo medio (33-35 semanas de gestación).</p>
<p>Balance coste-beneficio-riesgo:</p> <p>En los estudios valorados no se ofrece información sobre la relación coste-beneficio de la profilaxis con palivizumab. Las cohortes revisadas no presentan efectos adversos mayores asociados. La magnitud del efecto en términos absolutos, menor en muchos países que lo observado en los ensayos clínicos originales, deberá ser tenida en cuenta en los estudios de coste-beneficio.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No se aporta información al respecto.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Parece necesaria la realización de estudios de ámbito poblacional y promovidos desde instituciones públicas, empleando procedimientos objetivos y exhaustivos de detección de bronquiolitis, tanto ingresadas como no, de cualquier etiología, valorando la gravedad de los pacientes e incluyendo en el análisis medidas alternativas como formas complicadas y mortalidad. Por otra parte, teniendo en cuenta las dudas sobre la conveniencia de tratar prematuros nacidos entre 33 y 35 semanas y el variado criterio seguido en múltiples países, sería conveniente reproducir un estudio con diseño experimental en este grupo de pacientes.</p>

EVALUACIÓN DE COSTES EN LA BRONQUIOLITIS AGUDA.

Los avances en tecnologías sanitarias y cuidados médicos condicionan la evolución del sector sanitario y ejerce presiones en el sistema. Por ello, las políticas sanitarias actuales tienden hacia la racionalización del uso de las intervenciones médicas, en términos de eficacia, efectividad, eficiencia, equidad, beneficio social y adecuación de costes.

Siempre y cuando los resultados de una intervención médica en términos de eficacia, efectividad y seguridad sean positivos, la evaluación económica (eficiencia) es un pilar fundamental de apoyo en la posterior toma de decisiones. La eficiencia se define como la relación existente entre los beneficios obtenidos por la aplicación de una intervención y los recursos y costes necesarios para obtenerlos. La identificación de los costes y su cuantificación en unidades monetarias se realiza de forma similar en todos los tipos de evaluación económica. La naturaleza de los resultados puede diferir y, según ello, se puede definir cuatro modelos de evaluación económica (tabla C-1): 1) minimización de costes, 2) análisis coste-efectividad (ACE), 3) análisis coste-utilidad (ACU) y análisis coste-beneficio (ACB).

En la práctica no existe, ni puede éticamente existir, un baremo *a priori* sobre los tratamientos que son soportables por el sistema de salud en términos de coste-efectividad. Sin embargo, sí se puede comparar el impacto farmacoeconómico de diversos fármacos en diferentes situaciones clínicas, y así tener una idea global del coste-efectividad de cada uno de ellos. Aunque la caracterización genérica del impacto farmacoeconómico no es tarea fácil, ya existen aproximaciones a esta materia y se pueden establecer cinco categorías en nuestro entorno sanitario⁵³⁰: reducción de costes (<0\$/año de vida ganado [AVG]), altamente coste-efectiva (0-20.000\$/AVG), coste-efectiva (20.001-40.000\$/AVG), dudosamente coste-efectiva (40.001-60.000\$/AVG) y no coste-efectiva (>60.000\$/AVG). Ahora bien, estos umbrales varían sensiblemente por países.

Aunque los resultados obtenidos en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) controlados son suficientes para tomar decisiones sobre la utilización de un fármaco en la práctica habitual, en la actualidad, para llevar adelante una política de uso racional de medicamentos, es necesario que todas las decisiones relacionadas con los nuevos medicamentos (fijación de precio, establecimiento de financiación pública, incorporación a los formularios de los hospitales, inclusión en guías de práctica clínica y protocolos) se tomen basándose, no sólo en los datos de eficacia, seguridad y calidad, sino también en los datos de eficiencia⁵³¹.

El gasto farmacéutico supone en estos momentos cerca del 25% del total del gasto sanitario. Por este motivo, desde diferentes frentes (Dirección General de Farmacia, Servicios de Salud Autonómicos, Servicios de Farmacia Hospitalaria, Farmacéuticos de Atención Primaria, etc) se está preconizando e incentivando la puesta en marcha de medidas y estrategias para racionalizar el uso de los medicamentos, lo que constituye incluso un apartado importante en los programas de Bioética para clínicos⁵³².

Al revisar la literatura sobre costes en BA los artículos se dividen en dos grupos principales de temas:

- d) Costes en el manejo de la BA, principalmente enfocados al ingreso hospitalario. Los artículos publicados se orientan fundamentalmente a valorar el coste directo del ingreso (en algún caso también de la infección nosocomial por VRS), en la mayoría de las ocasiones como datos necesarios que pueden utilizarse en los análisis económicos de las estrategias preventivas frente al VRS.
- e) Costes en las estrategias preventivas frente al VRS, fundamentalmente enfocadas a la inmunoprofilaxis con palivizumab. Es llamativo el alto número de evaluaciones económicas en relación con palivizumab (en donde sólo se han realizado dos ECA) y el anecdótico número de evaluaciones económicas en el conjunto de otras intervenciones terapéuticas (en el que detectamos cientos de ECA, tal como se ha reflejado en el apartado correspondiente).

COSTES DEL INGRESO POR BRONQUIOLITIS

En la última década se está describiendo un incremento de la incidencia de hospitalizaciones por BA ^{13, 533}, lo que supone un incremento de costes importante que es preciso conocer ⁵³⁴ y por ello se han sucedido las publicaciones sobre los costes de ingreso por BA en este periodo. Estos estudios se han realizado desde distintos ámbitos geográficos y con perspectivas algo diferentes.

Sannier y cols ⁵³⁵ estimaron que los costes directos para los pacientes ingresados por BA (media de ingreso: 7,6 días, DE: 4,3), desde el ámbito del servicio de urgencias de un hospital de París, fueron 37.200 (DE: 22.000) francos y 1.286 (DE: 633) francos para pacientes ambulatorios. Concluyen que, desde un punto de vista de política sanitaria, el coste global mayor en la BA procede de los pacientes ambulatorios.

Zaw y cols ³⁶⁹ estudiaron los costes de rehospitalización de una cohorte de prematuros de Escocia. Confirman que el precio medio de rehospitalización por BA es inversamente proporcional a la edad gestacional (3.376 £ en <30 semanas de gestación y 2.074 £ en el resto) y es mayor en aquellos que presentaban DBP (4.431 £, respecto a 1.959 £ en los que no la presentaban). Comentan que uno de los criterios que más contribuyó a la hospitalización de estos pacientes fue la distancia del domicilio familiar.

Rietveld y cols ⁵³⁶ estudiaron los costes directos en 3.458 niños hospitalizados por enfermedad grave por VRS en Holanda durante las epidemias 1996-1997 y 1999-2000. El coste medio por hospitalización global era 3.110 €, inversamente proporcional a la edad gestacional (5.555 € en ≤ 28 SG), peso (3.895 € en ≤ 2500 g) y edad (4.730 € en el primer mes de vida) y mayor si presentaban DBP (5.785 €).

Creery y cols ⁵³⁷ estudiaron el precio medio de hospitalización durante un periodo de 3 años (abril 1999-marzo 2002) en una región de Canadá con alta tasa de hospitalización. Sobre un total de 210 ingresos en dos hospitales, el precio medio de hospitalización fue 4.273 \$, con grandes diferencias entre los dos hospitales (12.029 \$ en uno y 45.688 \$ en otro).

Pelletier y cols ⁵³⁸ realizaron un estudio de costes de hospitalización directa en Estados Unidos a través del análisis del Health Care Utilization Project-National Inpatient Sample del año 2002, en que se estimó que 149.000 niños <2 años fueron hospitalizados por BA, cuya media de hospitalización fue 3,3 días y el coste medio 3.799 \$ (6.191 \$ si existía un diagnóstico asociado de neumonía), lo que implicaba un coste anual total de 543 millones de dólares relacionado con hospitalización por BA .

Díez Domingo y cols ²² publicaron los costes de hospitalización en la Comunidad Valenciana por medio del Conjunto Mínimo Básico de Datos de los años 2001 y 2002. Se obtuvieron los registros de 3.705 ingresos por BA (1.479 bronquiolitis por VRS y 2.028 bronquiolitis sin diagnóstico microbiológico), encontrando que el 91,9 % de los casos ocurrieron en niños menores de 12 meses. La incidencia de hospitalización por BA en la Comunidad Valenciana fue de 112,4 casos por 10.000 niños menores de 2 años de edad, si bien en los menores de un año fue de 402/10.000 niños. Los casos con diagnóstico principal de BA por VRS tuvieron una hospitalización más prolongada que en aquellos en donde no se detectó o investigó el VRS (6,08 días frente a 5,64 días; $p < 0,001$). Se estimó un coste medio por día de hospitalización en una sala pediátrica de 310,30 €. El coste total estimado de los casos de BA por VRS ascendía a unos 3,3 millones de euros y el coste de los casos de BA de etiología no identificada a unos 3,9 millones de euros. Cada caso de BA por VRS costaría en la Comunidad Valenciana 2.253 €.

Al realizar una valoración global de estos estudios (y convertir los costes de los distintos trabajos a euros) se puede concretar que el coste medio de hospitalización por BA oscila entre 2.200 y 10.000 €, dependiendo del entorno geográfico y, sobre todo, de los factores de riesgo considerados en la población.

Desde otro punto de vista, Macartney y cols ⁴⁸⁶ realizan un análisis coste-efectividad y coste-beneficio de un programa para disminuir la infección nosocomial por VRS en un hospital de Filadelfia durante un periodo de estudio de 8 años, antes y después de la intervención. El coste total del programa por estación fue 15.627 \$ (o 1.563 \$ por caso prevenido); en comparación, el coste medio de cada infección nosocomial por VRS era de 9.419 \$, lo que implica una ratio coste-beneficio de 1:6.

ANTICUERPOS MONOCLONALES (PALIVIZUMAB)

Bases para la toma de decisiones:

La inmunoprofilaxis pasiva más utilizada en BA es el palivizumab que, al ser un fármaco biotecnológico de elevado coste, plantea siempre retos al médico (en términos de eficacia, seguridad y efectividad), al paciente (en términos de satisfacción y aceptabilidad) y al gestor (en términos de eficiencia, accesibilidad y equidad).

Este anticuerpo monoclonal se considera una de las principales innovaciones en el manejo de la BA en la última década. Para que un medicamento pueda ser etiquetado como innovador es necesario que contribuya de manera significativa al progreso terapéutico de una enfermedad y que aporte ventajas frente a las opciones terapéuticas ya disponibles⁵³¹: incremento de la eficacia o efectividad y de la seguridad (mejor balance en la relación beneficio-riesgo), mejoría de la calidad de vida y grado de satisfacción de los enfermos, reducción del consumo de recursos necesarios para su tratamiento, mejoría en la utilidad terapéutica en subgrupos de pacientes o que ofrezca nuevas oportunidades terapéuticas en enfermedades para las que anteriormente no había tratamientos.

La mayoría de los fármacos biotecnológicos abren nuevas expectativas de tratamiento en enfermedades sobre las cuales los recursos terapéuticos son limitados. Los costes asociados a la investigación, desarrollo y fabricación de los fármacos biotecnológicos suelen ser sensiblemente más elevados que los de los medicamentos tradicionales. Por estas razones, es muy apropiado realizar análisis farmacoeconómico de los fármacos biotecnológicos, resultando esencial en el actual clima de limitación de recursos disponibles en la atención sanitaria y de crecimiento exponencial e ilimitado de las necesidades, y en donde es necesario maximizar el principio de que *lo más importante no es gastar menos sino gastar mejor*, incrementando la calidad en toda la cadena asistencial (en donde están implicados la administración sanitaria, los gestores, la industria farmacéutica, los profesionales sanitarios y los pacientes). Los fármacos biotecnológicos (entre los que se encuentra palivizumab) constituyen una de las puntas de lanza en la innovación de la terapéutica farmacológica⁴⁸⁵.

En la tabla C-2 se presenta resumida la evidencia disponible y en el anexo C-1 la tabla simplificada con las principales características de los estudios de evaluación económica (diseño, población diana, perspectiva, horizonte temporal, tasa de descuento, datos de efectividad, análisis de sensibilidad, resultados principales y comentarios esenciales).

Podemos resumir los hallazgos encontrados en los siguientes comentarios:

- Existen 24 estudios de evaluación económica publicados entre 1999 y 2009, con criterios de calidad muy variables. Los estudios estaban publicados en Estados Unidos (9)⁵³⁹⁻⁵⁴⁷, España (4)⁵⁴⁸⁻⁵⁵¹, Reino Unido (3)⁵⁵²⁻⁵⁵⁴, Australia (2)^{555, 556}, Italia (2)^{557, 558}, Alemania⁵⁵⁹, Argentina⁵⁶⁰, Noruega⁵⁶¹ y Nueva Zelanda⁵⁶². Siete de estos estudios fueron financiados total o parcialmente por el laboratorio farmacéutico que elabora palivizumab^{540, 544, 549, 550, 553, 556, 559}. Asimismo, encontramos 5 revisiones sobre estudios de evaluación económica, bajo el formato de revisión sistemática: tres realizados en Reino Unido^{554, 563, 564}, uno en Estados Unidos⁵⁶⁵ y uno en Canadá⁵⁶⁶.
- El diseño de evaluación económica utilizado fue en 14 estudios el análisis coste-efectividad (ACE), en 7 el análisis coste-utilidad (ACU), en 5 el análisis coste-beneficio (ACB) y en un caso minimización de costes. En tres estudios se plantearon dos análisis de evaluación económica^{547, 554, 555}. Los pacientes diana son principalmente prematuros (20 estudios), prematuros con enfermedad pulmonar crónica (9) y niños con cardiopatías congénitas (6).
- En todos los estudios se compara palivizumab IM a las dosis habituales (generalmente 5 dosis mensuales, pero oscila entre 4⁵⁶⁰ y 6^{543, 552}) con placebo; en cinco trabajos se evalúa también la inmunoglobulina IV frente VRS^{539, 541, 542, 544, 555}. En 15 estudios se especifica el modelo de decisión utilizado en la evaluación económica. Predomina la perspectiva del proveedor (costes directos) en 15 estudios y la perspectiva social (costes directos e indirectos) en 11 estudios; en seis casos se combinan estas dos perspectivas en el mismo trabajo^{539, 544, 549, 550, 553, 554}.
- Los tres datos de efectividad valorados con mayor frecuencia son: episodios de hospitalización evitados (EHE, generalmente indicando el coste y el NNT) en 11 estudios, años de vida ganados (AVG) en 10 estudios y años de vida ajustados por calidad (AVAC) en 7 estudios. Habitualmente

se especifica conjuntamente AVG y AVAC^{546, 549, 550, 553, 558} y en el estudio de Wang y cols⁵⁵⁴ se incluyen los tres datos de efectividad (EHE, AVG y AVAC). Tres estudios especifican sólo costes de medicación y hospitalización^{542, 543, 545}.

Existe una gran variación en los resultados de los distintos estudios de evaluación económica, tal como se especifica en la RS de Wang y cols publicada en 2008⁵⁵⁴: los EHE varían entre 5.307 y 69.240 £ (media 33.190 £ / EHE, DE: 17.807 £), los AVG entre 5.288 y 1.104.351 £ (media 202.104 £ / AVG, DE: 78.066 £) y los AVAC entre 3.164 y 1.489.668 £ (media 547.817 £ / AVAC, DE: 169.082 £). Se realiza análisis de sensibilidad en 13 estudios: las modificaciones introducidas respecto al caso basal para tratar la incertidumbre han sido muy variadas, pero principalmente: eficacia de la profilaxis, costes de palivizumab, probabilidad de hospitalización, coste medio de hospitalización, peso del niño y secuelas (asma/sibilancias).

- Tal como se refleja en la tabla simplificada (anexo C-1) no existe consistencia entre estudios, lo que es opinión común de las 5 RS^{554, 563-566} que analizan los estudios de evaluación económica de palivizumab.
 - o La RS de Kamal-Bahl y cols⁵⁶⁵ concluye que el coste potencial de la profilaxis farmacológica frente a VRS excede mucho el actual coste de hospitalización. Los resultados divergentes pueden ser explicados por las diferencias metodológicas de los estudios, las diferentes asunciones del modelo y por la pobre calidad de algunas evaluaciones económicas. También cabe considerar el marcado sesgo del financiador: en el análisis de subgrupos se encontraron marcadas diferencias entre los estudios financiados (4 estudios, todos coste-efectivos) y los no financiados por la industria farmacéutica (8 estudios, ninguno coste-efectivo). Opinan que el coste-efectividad incremental (CEI) mejoraría si se demostrara que la profilaxis disminuye la mortalidad por VRS y disminuye las sibilancias recurrentes; además, recomiendan comparar palivizumab con medidas preventivas no farmacológicas.
 - o Las dos revisiones de Embleton y cols^{563, 564} también determinan que los estudios de evaluación económica ofrecen datos discrepantes en relación con el diferente método de evaluación económica, asunciones, país, tipo de población y calidad del estudio. Abogan por limitar las indicaciones a prematuros con enfermedad pulmonar crónica (EPC) que requieran O₂ domiciliario y con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas; y no justifican su uso en prematuros sin factores de riesgo asociados.
 - o La RS de Dunfield y cols⁵⁶⁶ comenta que la marcada variabilidad de los estudios incluidos puede ser debida a diferente origen de los datos de costes. La profilaxis con palivizumab no es coste-efectiva cuando se utiliza en todos los niños en los que está recomendada, por lo que, dado el alto coste de esta medicación, sólo justifican el uso en niños de muy alto riesgo.
 - o La RS de Wang y cols⁵⁵⁴ comenta que la gran variabilidad en los resultados de los estudios incluidos se debe, principalmente, a las diferencias en la asunción de la mortalidad prevenida por palivizumab (no demostrada en ECA). En los estudios de evaluación económica en prematuros (con o sin enfermedad pulmonar crónica) el CEI de los estudios varía hasta 17 veces en AVG y hasta 465 veces en AVAC; en los estudios realizados en niños con cardiopatías congénitas estas diferencias son menos marcadas (1,5 y 9 veces, respectivamente).
- Riesgo de sesgos derivados de la baja calidad de algún estudio, variaciones en la reducción absoluta del riesgo de hospitalización, asunciones del modelo (principalmente en relación con la consideración de prevención de mortalidad y secuelas a medio-largo plazo, en forma de sibilancias recurrentes/asma, no demostradas en ECA) y sesgo del financiador (aunque en algunos trabajos se expone la falta de influencia del laboratorio en la elaboración y análisis del estudio es llamativa la tendencia publicada en la RS de Kamal-Bahl y cols⁵⁶⁵ y confirmada en estudios de evaluación económica publicados posteriormente). La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, pues bien definida la población diana (prematuros con o sin enfermedad pulmonar crónica y niños con cardiopatías congénitas) y datos de efectividad/eficacia (EHE, AVG y AVAC) con análisis de sensibilidad en más de la mitad de los estudios. El problema es la falta de consistencia en los resultados, tanto de forma global como de forma particular en los 9 estudios de máxima calidad (5/5)^{539, 546, 547, 549, 550, 553, 554, 558}, condicionados por los potenciales sesgos referidos en el apartado previo.

- Los pacientes son representativos de los grupos de riesgo habituales para infección grave por VRS: prematuros (con o sin enfermedad pulmonar crónica) y niños con cardiopatías congénitas (hemodinámicamente significativas); una mención especial son los prematuros límites (32-25 SG) con factores de riesgo (dos ó más, generalmente).

El CEI umbral varía en cada país (aunque mayoritariamente se considera una intervención como coste-efectivo por debajo de 30.000 €/AVAC, también se ha referido umbrales superiores e inferiores en los estudios) y, aunque algunos estudios confirman un resultado favorable a la profilaxis con palivizumab^{540, 542, 549, 550, 553, 557, 558, 560}, el resto de estudios individuales y las diferentes RS analizadas plantean que la profilaxis con palivizumab es coste-efectiva en los grupo de mayor riesgo, habiéndose recomendado un uso más restrictivo que las recomendaciones de la AAP: prematuros 23-32 SG con EPC activa y prematuros 23-32 SG sin EPC que presenten múltiples factores de riesgo de hospitalización⁵³⁹, prematuros con EPC grave⁵⁵⁵, prematuros dados de alta con O₂ y ≤ 32 SG⁵⁶², prematuros con EPC con 2 ó más factores de riesgo⁵⁵⁴ y cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas⁵⁴⁶.

Mayoritariamente los estudios de evaluación económica en BA se centran en la prevención con palivizumab, si bien existe algún artículo que valora IgIV-VRS, como el estudio de Atkins y cols⁵⁶⁷, en el que el coste para el cuidado (hospitalización y profilaxis) por 100 niños con riesgo de infección por VRS se reduce un 65% (p= 0,00056) en la cohorte de niños nacidos después de la profilaxis: 234.596 \$ en el periodo 1996-8 (posterior a la profilaxis) y 670.590 \$ en el periodo 1994-6 (previo a la profilaxis).

En la tabla C-2 y anexo C-1 sólo hemos incluido estudios de evaluación económica de palivizumab, es decir, estudios que examinan coste y resultados comparativos de al menos dos alternativas. No se consideran, pues, estudios que incluyan sólo costes y/o sólo valoren una alternativa. Algunos estudios, diseñados para otros objetivos, incluyen estimaciones de costes, pero no cumplen los criterios de estudios de evaluación económica.

Preguntas al panel:

C.1.- ¿En qué grupo de niños prematuros, por edad gestacional, patología asociada y edad postconcepcional, podemos considerar coste-efectiva la inmunoprofilaxis con palivizumab en nuestro medio?

C.2.- ¿En qué grupo de niños con cardiopatías congénitas, por tipo de cardiopatía y edad postconcepcional, podemos considerar coste-efectiva la inmunoprofilaxis con palivizumab en nuestro medio?

C.3.- ¿Son aceptables las asunciones que se han empleado en los modelos económicos de coste efectividad de palivizumab?

Tabla C-1.- Tipos de estudio de evaluación económica

	Minimización de costes	Coste-efectividad	Coste-utilidad	Coste-beneficio
Medida de los costes	Unidades monetarias	Unidades monetarias	Unidades monetarias	Unidades monetarias
Efectividad	Idéntica	Común a las alternativas	Supervivencia y CVRS	No común a las alternativas consideradas
Medida de resultados	No procede	Unidades naturales de las alternativas	AVACs	Unidades monetarias
Estrategia de análisis	Comparar el coste de las alternativas	Comparar el coste por unidad de resultado de las alternativas	Comparar el coste por AVAC en las alternativas	Comparar las razones coste-beneficio de las alternativas
Criterio de elección	Alternativa de menor coste	Alternativa con menor coste por unidad de resultado ganado	Alternativa con menor coste por AVAC ganado	Alternativa con menor cociente coste-beneficio o mayor beneficio neto

Tabla C-2

<p>Objetivo: Estudios de evaluación económica sobre palivizumab</p>
<p>Volumen de la evidencia:</p> <p>Existen 24 estudios de evaluación económica publicados entre 1999 y 2009, con criterios de calidad muy variables, pero con predominio de estudios de alta calidad (9 estudios con calidad 5/5^{539, 546, 547, 549, 550, 552-554, 558} frente a 2 estudios con calidad 1/5^{543, 544}). Los estudios estaban publicados en Estados Unidos (9)⁵³⁹⁻⁵⁴⁷, España (4)⁵⁴⁸⁻⁵⁵¹, Reino Unido (3)⁵⁵²⁻⁵⁵⁴, Australia (2)^{555, 556}, Italia (2)^{557, 558}, Alemania⁵⁵⁹, Argentina⁵⁶⁰, Noruega⁵⁶¹ y Nueva Zelanda⁵⁶². Siete de estos estudios fueron financiados total o parcialmente por el laboratorio farmacéutico que elabora palivizumab^{540, 544, 549, 550, 553, 556, 559}.</p> <p>Asimismo, encontramos 5 revisiones sobre estudios de evaluación económica, bajo el formato de revisión sistemática: tres realizados en Reino Unido^{554, 563, 564}, uno en Estados Unidos⁵⁶⁵ y uno en Canadá⁵⁶⁶.</p>
<p>Población objetivo:</p> <p>Los pacientes diana son principalmente prematuros en 20 estudios, oscilando el punto de corte de la edad gestacional entre ≤ 36 semanas y ≤ 32 semanas; en tres trabajos los pacientes son prematuros límites (32-35 semanas de gestación con 2 ó más factores de riesgo)^{545, 549, 551}. En 9 estudios la población de estudio incluye niños con enfermedad pulmonar (EPC, en prematuros). En 6 trabajos la población de estudio incluye niños con cardiopatías congénitas (en 3 artículos de forma exclusiva^{546, 557, 561}). En un estudio la población diana eran niños < 2 años con riesgo elevado de infección por VRS⁵⁴².</p>
<p>Diseño:</p> <p>El diseño de evaluación económica utilizado fue en 14 estudios el análisis coste-efectividad (ACE), en 7 el análisis coste-utilidad (ACU), en 5 el análisis coste-beneficio (ACB) y en un caso minimización de costes. En tres estudios se plantearon dos análisis de evaluación económica^{547, 554, 555}.</p>
<p>Perspectiva:</p> <p>Predomina la perspectiva del proveedor (costes directos) en 15 estudios y la perspectiva social (costes directos e indirectos) en 11 estudios; en seis casos se combinan estas dos perspectivas en el mismo trabajo^{539, 544, 549, 550, 553, 554}. Sólo en un estudio no se especifica la perspectiva de la evaluación económica⁵⁴².</p>
<p>Alternativas a comparar/modelización:</p> <p>En todos los estudios se compara palivizumab IM a las dosis habituales (generalmente 5 dosis mensuales, pero oscila entre 4⁵⁶⁰ y 6^{543, 552}) con placebo; en cinco trabajos se evalúa también la inmunoglobulina IV frente VRS^{539, 541, 542, 544, 555}. En 15 estudios se especifica el modelo de decisión utilizado en la evaluación económica.</p>
<p>Horizonte temporal:</p> <p>El horizonte temporal de los costes y beneficios viene reflejado en 17 estudios: en 9 casos el horizonte es durante toda la vida^{539, 546, 549, 550, 552-554, 557, 558} y en el resto oscila entre 1 y 2 años (el estudio de Elhassa y cols⁵⁴⁷ asume un doble modelo de decisión, en uno no asume relación de la BA con asma –ACB- y el horizonte es de 1 año y en otro asume relación de la BA con asma –ACU- y el horizonte es de 8 años).</p>
<p>Tasa de descuento:</p> <p>La tasa de descuentos viene especificada en 10 estudios y oscila entre 1,5%⁵⁵² y 5%⁵⁴⁴, si bien en el resto se concreta en 3-3,5%^{539, 546, 547, 549, 550, 553, 554, 558}. Dicha tasa se aplica para costes y beneficios, salvo en el estudio de Simpson y cols⁵⁵² en que sólo se aplica para beneficios.</p>
<p>Datos de eficacia/efectividad:</p> <p>Los tres datos valorados con mayor frecuencia son: episodios de hospitalización evitados (EHE, generalmente se</p>

especifica el coste y el NNT) en 11 estudios, años de vida ganados (AVG) en 10 estudios y años de vida ajustados por calidad (AVAC) en 7 estudios. Habitualmente se especifica conjuntamente AVG y AVAC ^{546, 549, 550, 553, 558} y en el estudio de Wang y cols ⁵⁵⁴ se incluyen los tres datos de efectividad (EHE, AVG y AVAC). Tres estudios especifican sólo costes de medicación y hospitalización ^{542, 543, 545}.

Existe una gran variación en los resultados de los distintos estudios de evaluación económica, tal como se especifica en la RS de Wang y cols publicada en 2008 ⁵⁵⁴: los EHE varían entre 5.307 y 69.240 £ (media 33.190 £ / EHE, DE: 17.807 £), los AVG entre 5.288 y 1.104.351 £ (media 202.104 £ / AVG, DE: 78.066 £) y los AVAC entre 3.164 y 1.489.668 £ (media 547.817 £ / AVAC, DE: 169.082 £).

Análisis de sensibilidad:

Presente en 13 de los estudios. Las modificaciones introducidas respecto al caso basal para tratar la incertidumbre han sido muy variadas, pero principalmente: eficacia de la profilaxis, costes de palivizumab, probabilidad de hospitalización, coste medio de hospitalización, peso del niño y secuelas (asma/sibilancias).

Consistencia entre estudios:

Tal como se refleja en la tabla simplificada (anexo C-1) no existe consistencia entre estudios, lo que es opinión común de las 5 RS ^{554, 563-566} que analizan los estudios de evaluación económica de palivizumab.

La RS de Kamal-Bahl y cols ⁵⁶⁵ concluye que el coste potencial de la profilaxis farmacológica frente a VRS excede mucho el actual coste de hospitalización. Los resultados divergentes pueden ser explicados por las diferencias metodológicas de los estudios, las diferentes asunciones del modelo y por la pobre calidad de algunas evaluaciones económicas. También cabe considerar el marcado sesgo del financiador: en el análisis de subgrupos se encontraron marcadas diferencias entre los estudios financiados (4 estudios, todos coste-efectivos) y los no financiados por la industria farmacéutica (8 estudios, ninguno coste-efectivo). Opinan que el coste-efectividad incremental (CEI) mejoraría si se demostrara que la profilaxis disminuye la mortalidad por VRS y disminuye las sibilancias recurrentes; además, recomiendan comparar palivizumab con medidas preventivas no farmacológicas.

Las dos revisiones de Embleton y cols ^{563, 564} también determinan que los estudios de evaluación económica ofrecen datos discrepantes en relación con el diferente método de evaluación económica, asunciones, país, tipo de población y calidad del estudio. Abogan por limitar las indicaciones a prematuros con enfermedad pulmonar crónica que requieran O₂ domiciliario y con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, y no se justificaría su uso en prematuros sin factores de riesgo asociados.

La RS de Dunfield y cols ⁵⁶⁶ comenta que la marcada variabilidad de los estudios incluidos puede ser debida a diferente origen de los datos de costes. La profilaxis con palivizumab no es coste-efectiva cuando se utiliza en todos los niños en los que está recomendada, por lo que, dado el alto coste de esta medicación, sólo justifican el uso en niños de muy alto riesgo.

La RS de Wang y cols ⁵⁵⁴ muestra que la gran variabilidad en los resultados de los estudios incluidos se debe, principalmente, a las diferencias en la asunción de la mortalidad prevenida por palivizumab (no demostrada en ECA). En los estudios de evaluación económica en prematuros (con o sin enfermedad pulmonar crónica) el CEI de los estudios varía hasta 17 veces en AVG y hasta 465 veces en AVAC; en los estudios realizados en niños con cardiopatías congénitas estas diferencias son menos marcadas (1,5 y 9 veces, respectivamente).

Estimación de sesgos:

Riesgo de sesgos derivados de la baja calidad de algún estudio, variaciones en la reducción absoluta del riesgo de hospitalización, asunciones del modelo ((principalmente en relación con la consideración de prevención de mortalidad y secuelas a medio-largo plazo, en forma de sibilancias recurrentes/asma, no demostradas en ECA) y sesgo del financiador (aunque en algunos trabajos se expone la falta de influencia del laboratorio en la elaboración y análisis del estudio es llamativa la tendencia publicada en la RS de Kamal-Bahl y cols ⁵⁶⁵ y confirmada en estudios de evaluación económica publicados posteriormente).

Grado de relación con la pregunta clínica:

La evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, pues bien definida la población diana (prematuros con o sin enfermedad pulmonar crónica y niños con cardiopatías congénitas) y datos de efectividad/eficiencia (EHE, AVG y AVAC) con análisis de sensibilidad en más de la mitad de los estudios. El problema es la falta de consistencia en los resultados, tanto de forma global como de forma particular en los 9 estudios de máxima calidad (5/5) ^{539, 546, 547, 549, 550, 553, 554, 558}, condicionados por los potenciales sesgos referidos en el apartado previo.

<p>Validez externa y aplicabilidad de la evidencia:</p> <p>Los pacientes son representativos de los grupos de riesgo habituales para infección grave por VRS: prematuros (con o sin enfermedad pulmonar crónica) y niños con cardiopatías congénitas (hemodinámicamente significativas); una mención especial son los prematuros límites (32-25 SG) con factores de riesgo (dos ó más, generalmente).</p> <p>El CEI umbral varía en cada país (aunque mayoritariamente se considera una intervención como coste-efectivo por debajo de 30.000 €/AVAC, también se han referido umbrales superiores e inferiores en los estudios) y, aunque algunos estudios confirman un resultado favorable a la profilaxis con palivizumab ^{540, 542, 549, 550, 553, 557, 558, 560}, el resto de estudios individuales y las diferentes RS analizadas plantean que la profilaxis con palivizumab es coste-efectiva en los grupo de mayor riesgo, habiéndose recomendado un uso más restrictivo que las recomendaciones de la AAP: prematuros 23-32 SG con EPC activa y prematuros 23-32 SG sin EPC que presenten múltiples factores de riesgo de hospitalización ⁵³⁹, prematuros con EPC grave ⁵⁵⁵, prematuros dados de alta con O₂ y ≤32 SG ⁵⁶², prematuros con EPC con 2 ó más factores de riesgo ⁵⁵⁴, cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas ⁵⁴⁶.</p>
<p>Valoración de la utilidad y de las preferencias de los pacientes:</p> <p>No hay información.</p>
<p>Estimación del impacto de futuros estudios:</p> <p>Hay estudios de evolución económica de alta calidad con datos discordantes, tanto en prematuros (con o sin EPC) ^{539, 547, 549, 550, 552-554, 558} como en niños con cardiopatías congénitas ^{546, 553, 554}. Se precisaría un estudio de evaluación económica (ACE y ACU principalmente) no ligado a la industria farmacéutica con un modelo de asunción más sólido en el origen de los datos de costes y beneficios, principalmente en relación con mortalidad y secuelas (sibilancias recurrentes/asma)</p>

RECOMENDACIONES DE LA CONFERENCIA DE CONSENSO

A continuación se exponen las respuestas planteadas en la Conferencia de Consenso, con la argumentación del nivel de evidencia y del grado de recomendación.

Marco Conceptual

El ámbito clínico de las recomendaciones que se realizarán en esta Conferencia de Consenso se adapta a los criterios diagnósticos de bronquiolitis aguda de McConnochie (los más aceptados) y a los criterios de inclusión y exclusión del proyecto aBREVIADo (Bronquiolitis-Estudio de Variabilidad y Adecuación). En ausencia de estudios que hayan validado los criterios diagnósticos aquí expresados, la definición de BA se basará en la opinión de expertos (**Nivel IV**).

No obstante, las recomendaciones podrían ser aplicables a otros pacientes diagnosticados de BA que no cumplan dichos criterios, aunque el grado de confianza sobre la validez y aplicabilidad de las recomendaciones a dichos pacientes sería bajo.

Criterios diagnósticos de bronquiolitis de McConnochie: primer episodio agudo de dificultad respiratoria con sibilancias, precedido por un cuadro catarral de vías altas (rinitis, tos, con/sin fiebre), que afecta a niños menores de 2 años.

Criterios de inclusión y exclusión del estudio aBREVIADo:

- **Criterios de inclusión:** pacientes menores de 2 años (<24 meses) diagnosticados de bronquiolitis, atendidos en las consultas, servicios de urgencias y hospitalización (plantas de pediatría y UCIP) de centros de salud y hospitales españoles.
- **Criterios de exclusión:** pacientes con antecedente de episodios previos de sibilantes (sólo se aceptará el primer episodio de sibilantes). A efectos operativos se considerará episodio previo de sibilantes aquél cuya sintomatología haya desaparecido al menos 15 días antes del episodio actual.

Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo.

E.1.1.- ¿Cuál es el riesgo de BA en nuestro medio?

Para población menor de dos años la frecuencia (incidencia acumulada) de ingreso por BA se sitúa en un intervalo entre el 1% y 3,5%¹⁻¹³ y para las infecciones respiratorias agudas (IRA) de vías bajas por VRS entre el 0,8% y el 2,5%^{3, 13-30}. La frecuencia de ingreso publicada en **nuestro país** oscila para la BA entre 1,1% y 3,5% y para las IRA por VRS entre 1,4% y 2,5%^{2, 4, 10, 23}. El nivel de evidencia de estas estimaciones se sustenta en estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos con limitaciones (**Nivel II**).

Las estimaciones de frecuencia de consultas y urgencias se basan en la revisión de bases de datos de sistemas sanitarios de Estados Unidos, situándose en un intervalo entre el 4 y el 20% para consultas y en el 2,6% (un solo estudio⁹) para urgencias. En España, los datos aportados por el panel indican una frecuencia de entre 1-2% de las consultas a urgencias. Al considerar estos estudios, menos del 10% de los casos de BA requerirían ingreso. Datos no publicados aportados por el panel de expertos, basados en encuestas validadas, estiman que la frecuencia de primeros episodios de sibilantes podría situarse entre el 25 y 30% en nuestro medio. La estimación de frecuencia general de episodios de BA (sin ingreso) se sustenta en estudios descriptivos con limitaciones o dudas sobre su aplicabilidad a nuestro medio (**Nivel III**).

Para población de riesgo la frecuencia recogida en la mayoría de los estudios se refiere a ingresos por IRA por VRS, situándose para prematuros de ≤ 32 semanas de gestación (SG) entre el 4,4% y el 18%; en estos estudios las IRA por VRS suponían aproximadamente la mitad de los ingresos por problemas respiratorios. Los prematuros entre 33 y 35 SG tienen una frecuencia de ingreso por IRA por VRS entre 5,7 y 7,9%^{2-4, 8, 14-20, 22, 24-29, 31}. Los estudios referidos a **población española** sitúan la frecuencia de ingreso por BA en 10,6% para ≤ 32 SG y 7,9% entre 33 y 35 SG². La estimación del grupo IRIS de frecuencia de ingreso por IRA por

VRS para prematuros de ≤ 32 SG es del 13,1% (20,7% para ingresos por problema respiratorio)³². Otro estudio nacional sobre muestras más pequeñas sitúan la frecuencia de ingreso por IRA por VRS en 4,4% para ≤ 32 SG y 7,8% entre 33 y 35 SG²⁷. El nivel de evidencia de estas estimaciones se sustenta en estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos con limitaciones (**nivel II**).

Para niños con displasia broncopulmonar el intervalo de frecuencias es muy amplio, entre 7,3% y 42%, y para niños con enfermedad pulmonar crónica entre el 6% y 12%^{2, 3, 17, 19, 26}. A nivel nacional contamos con una estimación de frecuencia de ingreso sobre una muestra pequeña de niños con displasia broncopulmonar del 42%². Datos no publicados aportados por el panel de expertos sitúan este riesgo en el 25%. Para niños con cardiopatías congénitas la frecuencia de ingreso por BA o IRA por VRS se sitúa entre 1,6% y 9,8% (entre 2% y 9,8% para cardiopatías hemodinámicamente significativas, complejas o con hiperflujo)^{2, 3, 17, 19, 24}; la única estimación publicada en España en niños sin inmunoprofilaxis se refiere a frecuencia de ingreso por BA en cardiopatas con hiperflujo pulmonar, que se sitúa en el 9,8%². Las estimaciones para otros grupos de riesgo son poco precisas. El nivel de evidencia se basa en estudios de muestras pequeñas con limitaciones e importante heterogeneidad (**nivel III**).

E.1.2.- ¿Qué factores deben ser tenidos en cuenta para la estimación del riesgo de BA en nuestro medio?

Sólo contamos con información suficiente sobre los factores de riesgo de ingreso por BA o IRA por VRS, por lo que no podemos diferenciar los factores asociados a formas graves de la enfermedad de los que influyen directamente en la decisión de ingreso (asociados o no a gravedad).

Los principales factores de riesgo de ingreso por BA o IRA por VRS son la displasia broncopulmonar, la enfermedad pulmonar crónica, las cardiopatías congénitas (fundamentalmente las complejas, hemodinámicamente inestables o con hiperflujo pulmonar), la prematuridad (con una discreta tendencia inversa a la edad gestacional) y la edad inferior a 3-6 meses.

Otros factores de riesgo documentados son la presencia de hermanos mayores o asistencia a guardería, el sexo masculino, la exposición a tabaco (fundamentalmente durante la gestación), la lactancia materna durante menos de 1-2 meses y variables asociadas a bajo nivel socioeconómico. Asimismo, los antecedentes personales de eccema o sibilantes se han encontrado en algún estudio asociados a mayor riesgo de ingreso por IRA de vías bajas, aunque esta asociación ofrece dudas de su aplicabilidad al conjunto de BA; de hecho, los antecedentes familiares de atopia (eccema o asma) han mostrado resultados contradictorios, a favor y en contra del riesgo de ingreso.

Otros factores mencionados por miembros del panel de expertos son las malformaciones congénitas, la inmunodeficiencia, el síndrome de Down, la fibrosis quística de páncreas y la humedad en domicilio.

La evidencia que sustenta los factores de riesgo se basa en estudios de cohortes con alguna limitación para los principales factores de riesgo (**nivel II**) y estudios de cohortes con varias limitaciones o de casos y controles para otros factores de riesgo (**nivel III**)^{3, 5, 6, 9, 11, 14-16, 18, 19, 21, 24-30, 32-46}.

Grado de recomendación: B

Perfil etiológico de la bronquiolitis aguda y patrones clínicos asociados

E.2.1.- ¿Cuál es el perfil etiológico habitual en la BA?

El VRS es el agente dominante de las BA, constituyendo algo más de la mitad de los casos ingresados por debajo de los dos años (mediana 56%; intervalo entre 27% y 73%). El porcentaje de BA con virus identificado en los trabajos en que se ha recurrido a técnicas de PCR no supera el 75-80%. Otros virus implicados por orden descendente de frecuencia son los rinovirus, adenovirus, metapneumovirus, virus de la gripe, parainfluenza, enterovirus y bocavirus. Entre el 9% y el 27% de los casos presentan coinfección viral. La evidencia en que se sustenta el perfil etiológico de la BA procede de estudios de cohortes con alguna limitación (**Nivel II**)⁴⁷⁻⁷⁰.

E.2.2.- ¿Existe algún patrón clínico característico de las BA por VRS?

La clínica no resulta útil para diferenciar la etiología de la BA. Aunque las BA por VRS tienen un perfil clínico, fundamentalmente asociado a la menor edad de los pacientes que las presentan, las variables identificadas no han mostrado suficiente capacidad predictiva^{50, 52, 53, 55, 58, 61, 71}. Las BA por VRS tienen menor edad, más sibilantes y trabajo respiratorio, mayor duración de síntomas y oxigenoterapia y se asocian a menor uso de antibióticos^{47, 48, 50, 52, 53, 55, 58, 60, 61, 64, 65, 67, 71-73}. La información sobre el perfil clínico de las BA se basa en estudios de cohortes con importantes limitaciones y estudios de casos y controles (**nivel III**).

Grado de recomendación: C

E.2.3.- ¿La identificación etiológica es útil de cara al manejo terapéutico o el pronóstico de los pacientes con BA?

La identificación etiológica no permite diferenciar formas clínicas de BA que requieran un manejo diagnóstico y terapéutico diferente. No obstante, en lactantes pequeños (menores de 3 meses) con BA febriles en el medio hospitalario, la identificación de un VRS u otros virus respiratorios puede facilitar el manejo conservador de dichos pacientes y ahorrar intervenciones diagnósticas y/o terapéuticas^{47, 60, 65}. Estas recomendaciones se basan en estudios observacionales con limitaciones y en la opinión de expertos (**niveles III y IV**).

Grado de recomendación: C

Validez de las pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS

D.1.1.- ¿Cuál es la muestra respiratoria más apropiada para la identificación del VRS en pacientes con BA?

Las muestras respiratorias obtenidas mediante aspirado nasofaríngeo son las más válidas para la identificación del VRS⁷⁴⁻⁷⁶. Esta información se sustenta en estudios de pruebas diagnósticas con alguna limitación (**Nivel II**).

Grado de recomendación: B

D.1.2.- ¿Son válidas las pruebas de diagnóstico rápido de infección VRS (EIA, Inmuncromatografía, IEO e IFD) en pacientes con BA?

Las pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS son aceptablemente válidas, presentando una moderada-alta sensibilidad y una alta especificidad en relación a otras pruebas de referencia (cultivo y/o PCR)^{70, 74, 77-105}. Las pruebas más empleadas, por su escasa complejidad y rapidez (técnicas de enzoinmunoanálisis -EIA-, inmuncromatografía e inmunoensayo óptico -IEO-), presentan una menor sensibilidad que la inmunofluorescencia directa (IFD). Con ellas, un resultado positivo es válido, pero un resultado negativo no permite descartar con suficiente seguridad la presencia de infección. Esta información se sustenta en estudios de pruebas diagnósticas con alguna limitación (**Nivel II**).

Grado de recomendación: B

D.1.3.- ¿Se recomienda el empleo rutinario de las pruebas de diagnóstico rápido de infección VRS en los pacientes con BA?

No se recomienda el empleo rutinario de las pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS en los pacientes con BA. Esta información se sustenta en estudios observacionales con limitaciones^{47, 60, 65} (**Nivel III**), no habiéndose demostrado la eficacia del empleo rutinario de estas pruebas.

Grado de recomendación: C

D.1.4.- ¿Debe considerarse en el empleo de las técnicas de diagnóstico rápido algún criterio relacionado con la edad, ámbito de asistencia del paciente (cuidados intensivos, hospitalización, urgencias, primaria), antecedentes o gravedad?

Podría considerarse el uso de pruebas de diagnóstico rápido de VRS en el medio hospitalario con pacientes menores de 3 meses. En aquellos lactantes con una situación clínica en la que la realización de procedimientos, el ingreso hospitalario o la prescripción de antibióticos es altamente probable, el uso de pruebas de diagnóstico rápido podría resultar útil; esto podría corresponder a lactantes, atendidos en urgencias hospitalarias en periodo epidémico con cierta afectación general. Aunque los resultados negativos de estas pruebas no permiten descartar la presencia de infección por VRS y por lo tanto evitar el aislamiento de los pacientes, en el curso de epidemias un resultado positivo facilitaría agrupación de enfermos. Estas recomendaciones se basan en la opinión de expertos (**nivel IV**).

Grado de recomendación: D

Pruebas diagnósticas en el manejo de la bronquiolitis aguda: radiografía de tórax, pulsioximetría y pruebas de cribado de infección bacteriana

D.2.1.- ¿Resulta útil la realización de una radiografía de tórax para el manejo de la BA?

No se recomienda el uso rutinario de la radiografía de tórax en la BA. No se ha demostrado su utilidad y existe una relación riesgo-beneficio desfavorable, por la exposición a radiación ionizante que implica su realización. Esta recomendación se basa en los resultados de estudios observacionales con limitaciones en los que se han analizado la prevalencia de alteraciones en la radiografía de tórax, la validez de modelos predictivos clínicos de dichas alteraciones, la concordancia de su interpretación o su asociación con resultados clínicos (**Nivel II**)¹⁰⁶⁻¹¹⁷.

Grado de recomendación: B

D.2.2.- ¿Existe algún criterio que permita identificar a los pacientes en los que la radiografía de tórax sea útil?

No existen signos o síntomas concretos que permitan identificar a los pacientes que se beneficiarán de la realización de una radiografía de tórax. No obstante podría considerarse la realización de una radiografía de tórax en pacientes con BA que presentan un deterioro clínico evidente o en los que existen dudas diagnósticas. Esta recomendación se sustenta en la opinión de expertos (**Nivel IV**).

Grado de recomendación: D

D.2.3.- ¿Resulta útil la medición de la saturación de oxígeno en los pacientes con BA?

La medición de la saturación de oxígeno (SatO₂) resulta útil en la valoración inicial o en el control de los cambios clínicos de los pacientes con BA, pues es el mejor método disponible para la estimación no invasiva de la oxigenación del paciente^{114, 118-122}. Sin embargo, no parece justificada la monitorización rutinaria mantenida de los niveles de SatO₂¹²³. Esta recomendación se sustenta en estudios observacionales con limitaciones y en una relación riesgo-beneficio favorable (**Nivel III**).

Grado de recomendación: C

D.2.4.- ¿Existe algún criterio que permita identificar a los pacientes que precisan la medición de la saturación de oxígeno?

No existen criterios clínicos específicos que permitan seleccionar los pacientes con BA que requieren la medición de la SatO₂. Se recomienda su medición en la valoración inicial de todos los pacientes y en el control de cambios clínicos en los pacientes con compromiso respiratorio. Esta recomendación se sustenta en estudios observacionales con limitaciones^{114, 118-122} y en la opinión de expertos (**Niveles III y IV**).

Grado de recomendación: C

D.2.5.- ¿Qué puntos de corte de la saturación de oxígeno orientan en el manejo del paciente con BA?

Un paciente con BA con una SatO₂ superior a 94% y sin otros signos o síntomas de compromiso respiratorio o afectación general puede ser manejado habitualmente a nivel ambulatorio (recomendación basada en la opinión de expertos; **Nivel IV**). Un paciente con una SatO₂ por debajo del 92% requiere oxigenoterapia (recomendación basada en estudios observacionales con limitaciones^{114, 118-122} y en los fundamentos de la curva de disociación de la oxihemoglobina; **Nivel III**). Con SatO₂ entre 92 y 94% (ambos inclusive) se valorará individualmente la administración de oxígeno y el manejo ambulatorio, valorando conjuntamente otros parámetros: trabajo respiratorio, alimentación, ambiente familiar, posibilidad de control, etc. (recomendación basada en la opinión de expertos; **Nivel IV**).

Grado de recomendación: C

D.2.6.- ¿Existe algún criterio que permita identificar a los pacientes con BA que requieren la realización de cribado de infección bacteriana?

Los pacientes con BA tienen un riesgo muy bajo de infección bacteriana coincidente (fundamentalmente infección urinaria)¹²⁴⁻¹³³. Para el conjunto de infecciones bacterianas se sitúa en una mediana del 2,4% (intervalo 1,1-6,5%), para las bacteriemias del 0% (intervalo 0-0,7%) y para las infecciones del tracto urinario 2% (intervalo 0,6-6,5%), por ello, no está indicada la realización rutinaria de pruebas de cribado de infección bacteriana. Aunque no existen criterios clínicos con suficiente capacidad predictiva como para seleccionar los casos que se beneficiarían de dichas pruebas^{124, 128, 129, 132-135}, podría considerarse su realización en pacientes con fiebre persistente, edad inferior a un mes o con signos o síntomas de gravedad (recomendación basada en estudios observacionales con limitaciones y en la opinión de expertos; **Niveles III y IV**).

Grado de recomendación: C

Factores pronósticos de gravedad en bronquiolitis agudas

PN.1.1.- ¿Qué factores de riesgo se asocian con mayor gravedad?

En pacientes ingresados con BA son factores de riesgo documentados de estancias prolongadas o ingreso en UCIP: la displasia broncopulmonar y/o enfermedad pulmonar crónica, la prematuridad, las cardiopatías congénitas y la edad menor de 3 meses^{2, 8, 19, 24, 63, 67, 136-148}. Otros factores de riesgo menos documentados son la exposición a tabaco, el antecedente de ventilación mecánica neonatal, la lactancia materna de menos de 4 meses, la coinfección vírica y otras enfermedades crónicas (neuromusculares, cromosomopatías, inmunodeficiencias, anomalías congénitas)^{2, 67, 142, 148-152}.

Son marcadores de gravedad asociados a la indicación de ingreso en pacientes atendidos en urgencias y/o a la duración de la estancia hospitalaria en pacientes ingresados: el aspecto tóxico, la taquipnea, la hipoxia (SatO₂ inferior a 92%), la presencia de atelectasia o infiltrado en la radiografía de tórax, el trabajo respiratorio aumentado, los signos de deshidratación, la taquicardia y la fiebre^{114, 145-147, 153}. Aunque algunos de estos marcadores influyen en la decisión de ingreso hospitalario, no se ha establecido el impacto clínico sobre el paciente de su consideración.

Esta información se sustenta en estudios observacionales con limitaciones: **Nivel II** para los principales factores de riesgo; **Nivel III** para otros factores y marcadores de riesgo. Algunos miembros del panel proponen que el tiempo de evolución de la BA inferior a 24-48 horas, especialmente en lactantes menores de 3 meses, podría ser un marcador de riesgo (recomendación basada en opinión de expertos; **Nivel IV**).

Grado de recomendación: B

PN.1.2.- ¿Existe algún modelo predictivo válido de gravedad?

Aunque existen diversos modelos predictivos de gravedad que incorporan combinaciones de los factores de riesgo y marcadores de gravedad previamente expuestos, ninguno ha mostrado suficiente validez predictiva

como para recomendar su uso en la práctica clínica (información basada en estudios de validación de modelos predictivos con limitaciones; **Nivel II**)^{114, 145-147, 154, 155}.

Grado de recomendación: B

PN.1.3.- ¿Qué factores de riesgo o marcadores clínicos de gravedad deben ser considerados en la decisión de ingreso hospitalario?

En la decisión de ingreso hospitalario deben considerarse los siguientes factores de riesgo (displasia broncopulmonar y/o enfermedad pulmonar crónica, prematuridad, cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas y edad menor de 3 meses), así como los marcadores de gravedad: presencia de apneas, aspecto tóxico, hipoxia (cianosis, SatO₂ inferior a 92%), taquipnea (según edad), rechazo de tomas o problemas de hidratación^{2, 8, 19, 24, 63, 67, 114, 136-148, 153}. Además, debe valorarse la capacidad del entorno familiar para realizar los cuidados que requiere el paciente con BA. Estas recomendaciones se basan en estudios observacionales con limitaciones y en la opinión de expertos (**Niveles III y IV**).

Grado de recomendación: C

PN.1.4.- ¿Qué factores de riesgo o marcadores clínicos de gravedad deben ser considerados en la decisión de ingreso en UCI?

No existen criterios específicos de ingreso en UCIP aplicables a pacientes con BA, por lo que les serían aplicables los criterios generales (recomendación basada en la opinión de expertos; **Nivel IV**).

Grado de recomendación: D

Escalas de valoración de síntomas o gravedad

PN.2.1.- ¿Existe alguna escala más válida y precisa para la valoración de síntomas o gravedad de BA?

Aunque existen diversas escalas, que incorporan diferentes signos y síntomas de gravedad, ninguna ha demostrado ser más válida o precisa como para recomendar su aplicación preferente en la práctica clínica (información sustentada en estudios observacionales con limitaciones; **Nivel III**)¹⁵⁶⁻¹⁶¹.

Grado de recomendación: C

PN.2.2.- ¿Qué síntomas o signos deben incluirse en la valoración de la gravedad de la BA?

Los principales síntomas o signos que deben considerarse en la valoración de la gravedad de la BA son la hipoxia (cianosis o baja SatO₂), la intensidad y extensión de sibilantes y retracciones torácicas y la frecuencia respiratoria. Otros signos o síntomas a considerar son la frecuencia cardiaca, el nivel de conciencia, el grado de hidratación, la presencia de apneas y otros signos directos o indirectos de compromiso respiratorio (rechazo de tomas, tos, capacidad de vocalización, grado de ventilación). Esta información se basa en estudios observacionales con limitaciones y en estudios sobre concordancia de signos, síntomas y escalas con alguna limitación (**Niveles II y III**)¹⁵⁶⁻¹⁶⁴.

Toda valoración de síntomas o signos de gravedad debe realizar tras una adecuada aspiración de secreciones nasofaríngeas, para mejorar la precisión de las mediciones (recomendación basada en la opinión de expertos; **Nivel IV**).

Grado de recomendación: B y D

Riesgo de asma postbronquiolitis

PN.3.1.- ¿Es la BA un factor de riesgo independiente de asma?

Parece existir una consistente y fuerte asociación entre ingreso por BA o IRA baja antes de los dos años y episodios de sibilantes recurrentes en los primeros cinco años de vida. Sin embargo no está claro si en años posteriores dicha asociación se prolonga, existiendo información discordante sobre la asociación entre ingreso por BA o IRA baja y asma.

La información disponible se refiere a pacientes hospitalizados, por lo que no podemos extenderla a pacientes ambulatorios con BA. Además, el factor de exposición considerado (ingreso por BA o IRA baja), no permite diferenciar el riesgo preexistente (que puede favorecer el ingreso) del atribuible al episodio infeccioso (formas graves de la enfermedad que dañen las vías áreas).

La evidencia sobre el riesgo de sibilantes recurrentes o asma se sustenta en estudios de cohortes con limitaciones (**Nivel II**)¹⁶⁵⁻²⁰⁶.

Grado de recomendación: B

Tratamiento de la bronquiolitis aguda

La literatura publicada en relación con el tratamiento de la BA es muy abundante, con múltiples ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en las distintas intervenciones analizadas. La síntesis de la información de estos EC es también sólida, fundamentada en guías de práctica clínica (GPC) y revisiones sistemáticas (RS) con o sin metanálisis (MA).

Destacamos tres GPC sobre BA, actuales y con rigurosa metodología: la de American Academy of Pediatrics (AAP)²⁰⁷, la de Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)²⁰⁸ y la del Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CCHMC)²⁰⁹. El repertorio de GPC National Guideline Clearinghouse acaba de publicar la síntesis comparativa de estas tres GPC que abordan un mismo problema de salud²¹⁰. Las GPC clasifican como alta la fuerza de las recomendaciones de muchas intervenciones, dado que están basadas en revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane. Se reconocen al menos las siguientes revisiones de la Cochrane sobre intervenciones en BA: adrenalina²¹¹, antibióticos²¹², beta-2-adrenérgicos^{213, 214}, bromuro de ipatropio^{215, 216}, corticoides²¹⁷⁻²²⁰, fisioterapia^{221, 222}, inmunoglobulinas²²³⁻²²⁵, ribavirina^{226, 227}, suero salino hipertónico²²⁸ y surfactante²²⁹. Las GPC se deben actualizar y contextualizar, pues no siempre reflejan la práctica clínica habitual para todos los países. También merece una mención especial la profundidad del informe de la Agency of Healthcare Research and Quality²³⁰.

La cuestión está en definir el medicamento correcto para el paciente adecuado en la dosis apropiada y en el tiempo oportuno²³¹. La existencia de múltiples ECA en los últimos 25 años sobre las potenciales intervenciones farmacológicas en la BA (principalmente broncodilatadores, antiinflamatorios y antivíricos) y el escaso avance en el manejo de los infrecuentes casos de BA moderada-grave llegan a plantear incluso la duda de si es necesario continuar algunas líneas de investigación²³². El mayor avance en el desarrollo farmacológico de la BA en los últimos años se debe al campo de la prevención (desarrollo de anticuerpos monoclonales como inmunoprofilaxis), mientras que en el tratamiento son menos las novedades (heliox, suero salino hipertónico, etc). Los objetivos del tratamiento de la BA son²³³: disminuir la morbi-mortalidad, disminuir los costes sociales y económicos (reducir los ingresos hospitalarios y días de hospitalización) y disminuir las secuelas a largo plazo (patología respiratoria recurrente y, quizás, asma).

1) Medidas de soporte

T.1.1.- ¿Debe hacerse alguna recomendación específica sobre el uso de tratamiento de soporte (fluidoterapia, suplementos de oxígeno, desobstrucción nasal, posición) en el manejo de la bronquiolitis aguda?

No existe un tratamiento de soporte específico en el manejo de la BA; es decir, no es posible concretar una fluidoterapia u oxigenoterapia diferencial respecto a otros lactantes con dificultad respiratoria.

Estas medidas, junto con una monitorización adecuada, constituyen el tratamiento de soporte de uso generalizado y uniformemente aceptado. Las pruebas científicas sobre las que se apoya esta terapia son escasas, y la mayoría constituyen extrapolaciones derivadas de la práctica clínica habitual y datos obtenidos en otros procesos respiratorios (no exclusivamente BA), perpetuadas en sucesivas revisiones y consensos de expertos. Es evidente que la imposibilidad ética de realizar EC sobre estas medidas terapéuticas (no ofrecer oxigenoterapia a un grupo control, por ejemplo), mantiene en el rango de consenso la adopción de estas medidas.

Se consideran recomendaciones basadas en la opinión de expertos y en la buena práctica clínica las siguientes:

- La decisión de administrar oxígeno se debe basar en la valoración conjunta de los signos de dificultad respiratoria y la pulsioximetría. Los niños con dificultad respiratoria grave y/o cianosis (de origen no cardiológico) y/o SatO₂ < 92% deben recibir O₂ suplementario. En los niños con cardiopatías congénitas cianógenas existe una dificultad particular para interpretar la SatO₂ y es preciso conocer su SatO₂ basal^{207,208,209,210}.
- Se recomienda aspirar las secreciones respiratorias antes de las tomas, antes de valorar la gravedad, antes de cada tratamiento inhalado y cuando se objetiven signos de obstrucción de vías altas. Se pueden usar lavados nasales con suero fisiológico antes de la aspiración de secreciones^{210,209}.
- Se recomienda aplicar medidas posturales: elevación de la cabecera de la cuna.
- Mantenimiento de una adecuada hidratación y nutrición: fraccionar tomas e ingesta de líquidos; si es posible por vía oral/enteral o en su defecto por vía parenteral. Se ha estudiado la cuestión de si la hidratación por vía enteral es tan segura como la vía parenteral²³⁴, dado que la vía enteral puede presentar el teórico riesgo de aumentar la resistencia de las vías aéreas. No se puede obtener una adecuada respuesta, dado que toda la información al respecto procede de dos estudios de cohortes^{235, 236}. En el compendio resumen de National Guideline Clearinghouse sobre BA²¹⁰, las tres GPC recomiendan la fluidoterapia intravenosa cuando no es posible un adecuado aporte oral: la AAP²⁰⁷ lo considera en las situaciones con frecuencia respiratoria >60-70 respiraciones por minuto, con abundantes secreciones nasales y aleteo/retracción costal, que pudiera favorecer la aspiración de alimentos en caso de alimentación enteral; SIGN recomienda la posibilidad de alimentación nasogástrica²⁰⁸. En la fluidoterapia parece existir un balance positivo entre los beneficios (prevenir la deshidratación) sobre los riesgos (sobrehidratación, especialmente si se desarrolla una SIADH)²⁰⁷.
- Se recomienda fraccionar y/o espesar las tomas si se objetiva dificultad para la ingesta^{207,208,209,210}.
- La alimentación por SNG puede ser una opción en los niños con riesgo de deshidratación y desnutrición.
- En los niños más graves o en los que no toleren la vía oral se recomienda obtener acceso vascular e hidratar parenteralmente^{207,208,209,210}.
- Evitar exposición al tabaco.

El nivel de evidencia se fundamenta en la opinión de expertos (**Nivel IV**) y en la experiencia clínica (**Nivel III**); sólo en el caso de la fluidoterapia y oxigenoterapia la información procede de dos estudios de cohortes (**Nivel II-2**).

Grado de recomendación: C.

2) Broncodilatadores

T.2.a.1.- ¿Es eficaz el salbutamol inhalado en el tratamiento de la BA?

Se ha postulado que el efecto broncodilatador de los beta-2-agonistas podría ser beneficioso en el tratamiento sintomático de la BA y, de hecho, se utilizan de forma muy habitual en esta entidad. Es probable que su uso generalizado en la BA se deba a la semejanza de los síntomas y signos entre BA y asma. Sin embargo, la fisiopatología de la BA consiste principalmente en la inflamación de los bronquiolos terminales y alvéolos con edema de las vías respiratorias y mucosidad, lo que conlleva obstrucción de las vías respiratorias.

No se considera eficaz el salbutamol inhalado de forma rutinaria, con una relación beneficio-riesgo desfavorable. Existe un predominio de riesgos (efectos adversos, coste medicación y administración) sobre beneficios (mejoría clínica a corto plazo como mínimos cambios en puntuación clínica, sin diferencias en hospitalización).

El nivel de evidencia se fundamenta en 16 ECA (8 ECA en niños hospitalizados²³⁷⁻²⁴⁴, 5 en urgencias^{157, 245-248}, 1 en UCI²⁴⁹ y 2 en urgencias y atención primaria^{250, 251}) de calidad media-baja y pequeño tamaño muestral, con escasa consistencia entre ellos y alto riesgo de sesgos (**Nivel II-1**), así como dos RS (con MA), una con 8 ECA sobre salbutamol²⁵² y otra con 22 ECA sobre el conjunto de broncodilatadores publicada en Colaboración Cochrane en 2006 por Gadowski y cols²¹³ (actualización de una previa publicada por Kellner en el año 2000²¹⁴) (**Nivel I**).

Grado de recomendación: A

T.2.a.2.- ¿Es eficaz el salbutamol oral en el tratamiento de la BA?

No se considera eficaz el salbutamol oral, con una relación beneficio-riesgo muy desfavorable, ante la presencia de más efectos adversos que la vía inhalada y ningún beneficio demostrado. El uso de salbutamol oral se considera un uso inapropiado en la BA.

El nivel de evidencia se fundamenta en 3 ECA^{239, 250, 251} de calidad media-baja y pequeño tamaño muestral, si bien consistentes entre ellos respecto a la ausencia de efecto (**Nivel II-1**). Aunque el volumen de la evidencia es escaso (los 3 ECA referidos que, además, eran ramas de tratamiento diferentes en ECA sobre salbutamol inhalado), el panel considera que no se deberían realizar más estudios al respecto con esta vía de aplicación del broncodilatador.

Grado de recomendación: B.

T.2.a.3.- ¿Es útil la realización de una prueba terapéutica con salbutamol inhalado de forma sistemática en la BA?

Ante la ausencia de pruebas científicas, el panel de expertos consensúa que no se debe considerar la prueba terapéutica sistemática con salbutamol inhalado, con el objetivo de mitigar el excesivo uso de este broncodilatador en la BA. Además, con la información clínica disponible, no podemos predecir los casos que se pueden beneficiar del tratamiento, por lo que cualquier intento terapéutico tendrá que ser individualizado y monitorizado con criterios objetivos. El panel considera el ensayo terapéutico con salbutamol como un uso alternativo en BA de intensidad moderada-grave (especialmente en los mayores de 6 meses y/o con historia personal/familiar de atopia). En cualquier caso, si se decide realizar un ensayo terapéutico, éste debería ser suspendido si tras su aplicación no se objetiva mejoría clínica.

Las tres GPC²⁰⁷⁻²⁰⁹ concluyen que no se aconseja el uso rutinario de broncodilatadores en el tratamiento de la BA. Dos de estas GPC^{207, 209} consideran razonable realizar un ensayo terapéutico con salbutamol y evaluar la respuesta clínica, pero de forma objetiva y continuar con este tratamiento sólo si se documenta una respuesta clínica positiva.

El nivel de evidencia se fundamenta en la opinión de expertos (**Nivel IV**) y en la experiencia clínica (**Nivel III**).

Grado de recomendación: D.

T.2.b.1.- ¿Es eficaz la adrenalina nebulizada en el tratamiento de la BA?

La adrenalina tiene un potencial beneficio teórico en el tratamiento de la BA por su propiedad alfa-adrenérgica (con efectos vasoconstrictores y la reducción del edema), además del efecto beta-adrenérgico (broncodilatador), en el alivio de la obstrucción al flujo aéreo.

Aunque el panel de expertos considera que no se debe utilizar adrenalina nebulizada de forma rutinaria en la BA, con una relación beneficio-riesgo parcialmente desfavorable, no existe consenso al respecto. La controversia en el panel surge del reciente ECA de calidad de Plint y cols²⁵³ realizado en lactantes de 6-12 meses que acuden a urgencias con primer episodio de BA y en los que se aplica adrenalina nebulizada (2 nebulizaciones 3 ml cada 30 min) y dexametasona 6 dosis (1 mg/kg en urgencias y 0,6 mg/kg/día y durante 5 días), encontrando una mejoría significativa en reducción de hospitalización a los 7 días. No obstante, los resultados de este estudio son fruto de comparaciones múltiples (4 grupos de intervención) y el grupo con la combinación adrenalina+dexametasona tiene un mayor porcentaje de atopia familiar y personal (no significativo pero equivalente a la diferencia de efecto observado), por lo que la eficacia de la combinación debería comprobarse en un estudio específico.

Existe un predominio de riesgos (efectos adversos, coste medicación y administración) sobre beneficios (mejoría clínica pequeña y transitoria) en el uso rutinario de adrenalina nebulizada. La guía de la AAP²⁰⁷

especifica que la adrenalina es el broncodilatador preferido en urgencias y en pacientes hospitalizados, no así en el domicilio (en donde sería más apropiado el uso de salbutamol, según la opinión de expertos). El panel de expertos considera que la adrenalina nebulizada es poco eficaz, por lo que no se debería emplear de forma rutinaria; se puede considerar como prueba terapéutica en pacientes menores de seis meses, como una opción de uso alternativo en el tratamiento de la BA.

El nivel de evidencia se fundamenta en 17 ECA (7 ECA en niños hospitalizados²⁵⁴⁻²⁶⁰ y 8 en urgencias^{253, 261-267}); en dos estudios no se pudo obtener toda la información, pues publicados en turco^{268, 269}) de calidad media-alta y, generalmente, pequeño tamaño muestral con baja consistencia entre ellos y riesgo de sesgos (**Nivel II-1**), así como una RS²¹¹, con 14 ECA sobre adrenalina (**Nivel I**); la recomendación de uso preferido en urgencias se basa en la opinión de expertos (**Nivel IV**).

Grado de recomendación: A y D

T.2.b.2.- ¿Es eficaz la adrenalina subcutánea en el tratamiento de la BA?

El panel considera de forma unánime que la adrenalina subcutánea no es eficaz en la BA, más como extrapolación de la falta de eficacia de la adrenalina nebulizada que por los estudios sobre adrenalina subcutánea.

El nivel de evidencia se fundamenta en un sólo ECA de calidad media-baja¹⁵⁶ y muy pequeño tamaño muestral (**Nivel II-1**) y en el que se constata mejoría clínicamente significativa en el grupo de intervención respecto a la puntuación clínica (RDAI y RACS) a los 15 minutos tras el tratamiento, de escaso impacto clínico y sin consistencia, por la ausencia de otros ECA sobre esta vía de administración

Grado de recomendación: B

T.2.b.3.- ¿Es útil la realización de una prueba terapéutica con adrenalina nebulizada de forma sistemática en la BA?

El panel considera que sí se puede considerar el ensayo terapéutico con adrenalina como opción de uso alternativo. Pero sirven los mismos comentarios respecto al ensayo terapéutico con salbutamol: no podemos predecir los casos que se pueden beneficiar del tratamiento, por lo que cualquier intento terapéutico tendrá que ser individualizado y monitorizado con criterios objetivos. El panel considera el ensayo terapéutico con adrenalina como una opción de uso alternativo en BA de intensidad moderada-grave (especialmente en los menores de 6 meses) y en pacientes hospitalizados o atendidos en urgencias o en centros de salud, si hay posibilidad de observación. En cualquier caso, si se decide realizar un ensayo terapéutico, éste debería ser suspendido si tras su aplicación no se objetiva mejoría clínica.

Dos GPC^{207, 209} consideran razonable realizar un ensayo terapéutico con adrenalina nebulizada y evaluar la respuesta clínica, pero de forma objetiva y continuar con este tratamiento sólo si se documenta una respuesta clínica positiva.

El nivel de evidencia se fundamenta en ensayos clínicos con limitaciones (**Nivel II-1**), la opinión de expertos (**Nivel IV**) y en la experiencia clínica (**Nivel III**).

Grado de recomendación: B

T.2.b.4.- ¿Es más eficaz la adrenalina que el salbutamol?

En el global de estudios publicados se considera que adrenalina es algo superior a salbutamol (mejoría en puntuación clínica, oxigenación, función respiratoria). Aunque es posible que sean necesarios estudios con mayor número de pacientes y que evalúen más claramente su papel a medio y largo plazo, en el momento actual, la adrenalina constituye el agente broncodilatador de elección en el tratamiento de la BA por su relación entre riesgos-beneficios-costes. En una RS²¹¹ la sensación de mejoría es mayor en los ECA de adrenalina vs salbutamol (OR= 4,51; IC95% 1,93 a 10,53), pero sólo en los pacientes no ingresados.

El nivel de evidencia se fundamenta en distintos ECA comparativos entre ambos agentes, no exentos de algunas limitaciones (**Nivel II-1**).

Grado de recomendación: B.

T.2.c.1.- ¿Es eficaz el bromuro de ipatropio nebulizado en el tratamiento de la BA?

El panel considera de forma unánime que no es eficaz. El nivel de evidencia se fundamenta en 6 ECA (5 ECA en niños hospitalizados^{240, 242-244, 270} y 1 en urgencias²⁴⁷) con calidad media-baja y pequeño tamaño muestral (la mayoría de ECA corresponden a ramas de tratamiento diferentes de ECA sobre salbutamol) (**Nivel II-1**). Ningún estudio encuentra beneficios, salvo uno, de interés clínico marginal: -0,9 de puntuación clínica a las 24 hs y no influye sobre la duración del ingreso²⁴². Existe una RS sobre bromuro de ipatropio²¹⁵ que incorpora los resultados de ECA en lactantes <2 años con sibilancias; aunque los autores no definen claramente qué enfermedad se pretende tratar, sus características concuerdan con BA y/o episodios recurrentes de sibilancias secundarias a un primer episodio de BA, si bien también pacientes con asma (**Nivel II-1**).

Grado de recomendación: B.

3) Corticoides

T.3.1.- ¿Son eficaces los corticoides inhalados en el tratamiento de la BA?, ¿existe alguna pauta que sea más eficaz o segura?

El panel considera de forma unánime que los corticoides inhalados no son útiles en la BA, con una relación beneficio-riesgo desfavorable. Existe un predominio de riesgos (exposición a medicación innecesaria, con potenciales efectos adversos) frente a beneficios (posibilidad de mejoría en el seguimiento de algunos pacientes, pero datos contradictorios y no consistentes).

A pesar del papel predominante de la inflamación en la patogénesis de la obstrucción de la vía aérea en la BA, existen numerosos ECA y RS que demuestran que los corticoides no proporcionan beneficios clínicos (ni durante la fase aguda, ni en la evolución posterior de los lactantes previamente sanos con un primer episodio de BA) y presenta, además, efectos adversos bien reconocidos.

El nivel de evidencia se fundamenta en 11 ECA (9 ECA en niños hospitalizados²⁷¹⁻²⁷⁹, 1 en urgencias²⁸⁰ y 1 en atención primaria²⁸¹) de calidad media-baja y pequeño tamaño muestral con baja consistencia entre ellos y riesgo de sesgos (**Nivel I**).

Grado de recomendación: A

T.3.2.- ¿Son eficaces los corticoides sistémicos en el tratamiento de la BA?

El panel considera de forma unánime que los corticoides sistémicos no son útiles en la BA. Se establece un equilibrio entre riesgos (potenciales, aunque poco constatados por el escaso tiempo de aplicación) y beneficios (diferencias significativas en niños atendidos en urgencias con corticoides orales durante 3-5 días, principalmente). La controversia en el panel, tal como se ha comentado con la adrenalina, surge del ECA de Plint y cols²⁵³ (combinación de adrenalina nebulizada y dexametasona oral).

El nivel de evidencia procede en los corticoides orales de 13 ECA (7 ECA en niños hospitalizados²⁸²⁻²⁸⁸, 4 en urgencias^{253, 289-291}, 1 en atención primaria²⁹² y 1 en urgencias y hospitalizados²⁹³) de calidad media-alta y consistencia escasa (**Nivel II-1**), si bien en los 4 ECA de mayor calidad se obtiene algún resultado significativo, en tres casos con dexametasona^{290,253, 291} y en uno con prednisolona²⁹³. Los dos recientes ECA publicados en N Engl J Med con dexametasona oral (sóla²⁹¹ o combinada con adrenalina nebulizada²⁵³) ofrece conclusiones diferentes, probablemente en base al efecto sinérgico del broncodilatador.

En los corticoides parenterales el nivel de evidencia procede de 10 ECA (8 ECA en niños hospitalizados²⁹⁴⁻³⁰¹, 1 en UCI³⁰² y 1 en urgencias y atención primaria³⁰³) de calidad media-baja, pequeño tamaño muestral y consistencia principal hacia la falta de efecto (**Nivel II-1**). La ausencia de diferencias en la RS²¹⁷ a nivel global también se confirma en cualquiera de los subgrupos analizados (edad, antecedentes de sibilancias, etiología viral, dosis diaria de corticoides y dosis total), lo que apoya la ausencia de efecto de los corticoides sistémicos para disminuir la duración del ingreso, la puntuación clínica y el porcentaje de niños que requieren ingreso hospitalario por BA. Además, la magnitud de cualquier potencial beneficio es pequeña y de relevancia clínica dudosa. Esta RS ha sido recientemente descatalogada de la Cochrane (**Nivel II**).

Grado de recomendación: B

4) Ribavirina

T.4.1.- ¿Es eficaz la ribavirina nebulizada en el tratamiento sistemático de la BA por VRS?

La ribavirina es el único tratamiento específico en la BA, dado que es un agente antivírico para la infección por VRS. Las recomendaciones iniciales de la AAP Committee on Infectious Diseases ³⁰⁴ en el año 1996 consideraban el uso de la ribavirina entre 3 y 7 días en aquellos niños con infección por VRS (confirmada o sospechosa) grave y/o que precisaran ventilación mecánica, así como en aquellos niños con enfermedades de base que pudieran tener mayor riesgo de complicaciones asociadas por el VRS. Si bien es a partir de 2003 cuando ya no se recomienda debido a su alto coste, eficacia dudosa y potencial efecto teratogénico en embarazadas.

El panel de expertos considera que no se debe considerar su uso sistemático, dado el predominio de los riesgos (problemas de administración, efectos secundarios y teratogenicidad) sobre los beneficios (cierta mejoría en algunas variables, no consistente entre los estudios y marginal en la mayoría de los casos), sin perder en cuenta los costes económicos de su administración (es un medicamento caro).

El nivel de evidencia procede de 13 ECA (todos los estudios en niños hospitalizados ^{305-313,220,314} y 4 estudios de cohortes (anidados en ECA en algún caso) ³¹⁵⁻³¹⁸, con calidad media-alta y pequeño tamaño muestral, con baja consistencia entre estudios (**Nivel II-1**): globalmente, los estudios se dividen casi numéricamente entre no favorables y favorables a la intervención, si bien con medidas de resultado diferentes y con poca relevancia clínica. Riesgo de sesgos alto derivado de la consideración general de infecciones por VRS (en la mayoría de los estudios se trata de infecciones de vías respiratorias inferiores por VRS de distinta gravedad, no exclusivamente BA), así como del uso de agua como placebo (con desventajas en el grupo control, pues se aplica una solución aerosolizada más hipotónica que el suero fisiológico y con más riesgo de broncoespasmo, lo que puede favorecer el efecto potencialmente beneficioso de ribavirina en dichos ECA).

Existen dos RS: una con 8 ECA ³¹⁹ y en el que no se pudo demostrar diferencias significativas en ninguna de las medidas analizadas, bien primarias (mortalidad e insuficiencia respiratoria) o secundarias (tiempo de hospitalización, necesidad de ventilación mecánica y/o oxigenoterapia, mejoría clínica o función pulmonar), y otra con 11 ECA ²²⁶, en el que la única diferencia significativa encontrada es un menor tiempo de ventilación mecánica (DME= -1,79 días, IC95% -3,37 a -0,21) (**Nivel I**)

Grado de recomendación: A.

T.4.2.- ¿Es más útil la ribavirina en algún grupo de pacientes? (relación riesgo-beneficio)

Los pacientes en los ECA sobre ribavirina son representativos de los atendidos en cuidados intensivos, por afectación grave de la infección VRS. El efecto observado tiene un escaso impacto clínico, por lo que no podemos predecir la magnitud de la respuesta al tratamiento si se considera quizás su potencial utilización en pacientes con infecciones respiratorias graves por VRS y/o en pacientes de alto riesgo (prematuros, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía hemodinámicamente significativa, inmunodeprimidos).

El panel considera que, basado en estudios no controlados y en la opinión de expertos, se puede considerar su utilización en pacientes de riesgo muy seleccionados, principalmente en inmunodeprimidos (**Nivel IV**).

Grado de recomendación: D

5) Antibióticos

T.5.1.- ¿Son eficaces los antibióticos en el tratamiento de la BA?

Las GPC y estudios de revisión no recomiendan el uso de antibióticos a menos que haya sospecha de una complicación como la neumonía bacteriana secundaria u otra sobreinfección ^{320, 321}. Aunque existen evidencias de que la infección por VRS no predispone a la sobreinfección bacteriana ¹²⁴ se ha estimado que entre el 57 y el 81 % de los lactantes diagnosticados de BA reciben antibióticos ³²². Sin embargo, el uso rutinario de antibióticos carece de efectos beneficiosos, no sólo en la BA sino también en la neumonía por VRS ^{323, 324}. Por todas estas circunstancias, el panel ratifica la no necesidad de antibióticos en la BA y considera un uso inapropiado su utilización, por el claro predominio de riesgos (favoreciendo la exposición innecesaria y sus consecuencias sobre resistencias bacterianas, efectos adversos y costes) sobre beneficios

(posibilidad de tratar pacientes con infección bacteriana, pero son infrecuentes y no graves en su mayoría: principalmente infección de orina).

El nivel de evidencia procede de 4 ECA (todos en niños hospitalizados^{325,326,327,324}) de calidad media-baja, pequeño tamaño muestral, estudios heterogéneos con alto riesgo de sesgos (**Nivel II-1**). Sólo un ECA³²⁶ encuentra diferencias significativas en menor tiempo de hospitalización y oxigenoterapia y menor número de readmisiones, pero es un estudio con grandes limitaciones (dudoso método de aleatorización, pérdidas de un 30% y sin análisis por intención de tratar) y escasa potencia debido al pequeño tamaño muestral. Aunque hay publicada una RS²¹² sólo considera uno de los anteriores ECA, por lo que es una RS con limitaciones metodológicas importantes.

Grado de recomendación: B

6) Suero salino hipertónico

T.6.1.- ¿Es eficaz el suero salino hipertónico nebulizado en el tratamiento de la BA?

El panel de expertos considera que el suero salino hipertónico es eficaz y útil en el manejo de la BA del niño hospitalizado, dado que la relación entre riesgos (no constatados), beneficios (en días de hospitalización, mejoría clínica en los 3 primeros días y potencial disminución de la hospitalización) y costes (prácticamente nulo, salvo la adquisición del nebulizador) es francamente favorable. Se plantea la duda de que la pauta utilizada (2 a 4 ml con dosis repetidas cada 8hs -o más frecuentemente- y durante 5 días) sea factible aplicarla en el medio ambulatorio (urgencias o domicilio) con el objetivo de disminuir la gravedad de la BA y necesidad de ingreso.

El nivel de evidencia procede de 4 ECA (3 ECA en niños hospitalizados³²⁸⁻³³⁰ y 1 en atención primaria³³¹) con calidad alta, de pequeño tamaño muestral, pero consistentes en el diseño y dirección de los resultados (**Nivel I**). La RS de estos 4 ECA²²⁸ demuestra que el suero salino hipertónico (usado junto a broncodilatadores) ofrece los siguientes resultados: disminución de la duración de la hospitalización en casi un día (25,9% de reducción respecto al grupo control) y mejoría del estado clínico en los tres primeros días (20% de reducción en la puntuación clínica respecto al grupo control), y cierta tendencia (no estadísticamente significativa) de reducción en la tasa de hospitalización (pues datos procedentes de un sólo ECA con pacientes ambulatorios³³¹).

Grado de recomendación: A

T.6.2.- ¿Debe usarse asociado a broncodilatadores?

En los ECA realizados el suero salino hipertónico se administran con broncodilatadores, bien 1,5 mg de adrenalina^{329, 330} o 5 mg de terbutalina³³¹, salvo el estudio de Kuzik et al³²⁸ (si bien en el 37% de las nebulizaciones se aplicó conjuntamente con salbutamol y en el 23% con adrenalina). Se considera que esto puede influir tanto en la eficacia como en los efectos adversos: el efecto secundario teórico y conocido de la nebulización de solución salina hipertónica es el broncoespasmo agudo, que no se constata en estos ECA posiblemente porque la administración conjunta con broncodilatadores evita cualquier posible efecto broncoconstrictor.

De momento los estudios publicados abogan por el uso simultáneo de las nebulizaciones de suero salino hipertónico con broncodilatadores (beta-2-adrenérgicos o adrenalina), si bien será interesante disponer de información añadida futura sobre ensayos clínicos que comparen la nebulización de suero salino hipertónico sólo frente a la actual pauta combinada con broncodilatadores. De momento no hay datos que sugieran sinergia y si en respuestas anteriores el panel ha considerado que no se deben utilizar sistemáticamente los broncodilatadores (salbutamol y/o adrenalina) en la BA, caben dos consideraciones simultáneas: la aplicación actual de suero salino hipertónico con broncodilatadores tendría el potencial beneficio de evitar el potencial broncoespasmo de una solución hipertónica en el árbol bronquial; si se considera la utilización de broncodilatadores en el manejo de la BA, considerar vehiculizarlo mejor con salino hipertónico que con salino fisiológico. El nivel de evidencia se basa en la opinión de expertos extrapolado de los datos publicados en los ECA (**Nivel IV**).

Grado de recomendación: D

7) Inmunoglobulinas

T.7.1.- ¿Es eficaz la inmunoglobulina IV en el tratamiento de la BA?

La inmunoglobulina frente a VRS se han estudiado preferentemente en la prevención de la infección aguda en lactantes de alto riesgo, pero su papel en la infección ya establecida ha sido menos explorado. El panel considera por unanimidad que no es eficaz la inmunoglobulina IV en el tratamiento de la BA, con un balance desfavorable entre riesgos (potenciales), beneficios (no constados) y costes (elevados).

El nivel de evidencia procede de 3 ECA (todos en niños hospitalizados ³³²⁻³³⁴) de calidad media-alta, pequeño tamaño muestral, pero adecuada consistencia entre estudios al no encontrar diferencias significativas. En la RS publicada ²²⁵ no se pudo realizar metanálisis por la escasez de los estudios, la falta de mediciones comparativas y gran heterogeneidad de los resultados evaluados; pero no se apoya el uso en BA (**Nivel I**).

Grado de recomendación: A

T.7.2.- ¿Es eficaz la inmunoglobulina aerosolizada en el tratamiento?

El panel también considera por unanimidad la no utilidad de la inmunoglobulina aerosolizada en el tratamiento de la BA.

El nivel de evidencia procede de un único ECA (publicado en 1996) de pequeño tamaño muestral en niños ≤2 años con infección grave por VRS ingresados en cuidados intensivos y que encuentra diferencias con mínimo valor clínico (menos apneas en el tercer día -pero no el día 1, 2, 6 ó 7- y menos necesidad de presión positiva) y como efectos adversos se observa marcado aumento de la salivación en la primera hora de la administración ³³⁵ (**Nivel II-1**). Existe falta de consistencia en los datos al no publicarse nuevos estudios al respecto.

Grado de recomendación: B

8) Medidas de soporte respiratorio

T.8.1.- ¿Debe hacerse alguna recomendación específica sobre el tipo de soporte respiratorio en la BA?

No se puede realizar ninguna recomendación específica sobre el soporte respiratorio de la BA respecto a otras entidades con dificultad respiratoria, salvo quizás el predominio en esta entidad del fracaso respiratorio hipercápnico y la utilidad de la ventilación no invasiva.

En el manejo de la BA puede ser necesario soporte respiratorio, bien para el manejo de las apneas recurrentes o para el fracaso respiratorio. Se han utilizado distintas modalidades de soporte respiratorio en la BA (ventilación con presión positiva intermitente ³³⁶⁻³³⁸, CPAP ^{339, 340}, presión extratorácica negativa ³⁴¹, ventilación de alta frecuencia ³⁴² y oxigenación con membrana extracorporea ^{343, 344}), pero no se han estudiado con el diseño de ECA que permita comparar su eficacia y/o seguridad, salvo en el caso de la CPAP.

En la CPAP el balance entre riesgos (método de ventilación no invasiva, sin efectos adversos constatados) y beneficios (mejoría clínica y gasométrica a corto plazo, pero sin correlato con otras medidas de impacto clínico, como ingreso) puede ser favorable en las BA que presentan dificultad respiratoria moderada-grave o apnea recurrente, especialmente por la posibilidad de evitar intubación y ventilación mecánica de estos pacientes.

En el soporte respiratorio de las cardiopatías congénitas conviene tener en cuenta la hemodinámica que subyazca; por ejemplo la CPAP en una fisiología univentricular es perjudicial, al igual que en lactante postoperado de Tetralogía de Fallot con ventrículo derecho restrictivo.

El nivel de evidencia se fundamenta en la opinión de expertos (**Nivel IV**) y en la experiencia clínica (**Nivel III**); sólo en el caso de la CPAP, que procede de 4 estudios: un ECA aleatorizado con diseño cruzado ³⁴⁵ (**Nivel II-2**) y tres estudios observacionales unicéntricos ³⁴⁶⁻³⁴⁸ (**Nivel III**).

Grado de recomendación: B para la CPAP y D para el resto de modalidades de soporte respiratorio

T.8.2.- ¿Existen criterios clínicos que delimiten los pacientes que requieren un aumento del soporte respiratorio (CPAP, ventilación con presión positiva intermitente, ventilación de alta frecuencia y oxigenación con membrana extracorpórea)?

Si existen criterios, pero no específicos para la BA, sino genéricos para los pacientes con dificultad respiratoria. Se consideran recomendaciones basadas en la opinión de expertos y en la buena práctica clínica las siguientes:

- Las técnicas de ventilación no invasiva se ha descrito como una técnica ventilatoria con un alto porcentaje de éxito en la BA, habiéndose estudiado distintos parámetros que pueden predecir el éxito o el fracaso de la técnica. Se ha propuesto la ventilación no invasiva (CPAP o BiPAP) como una alternativa o paso intermedio, antes de la ventilación invasiva, de forma particular en aquellos pacientes con crisis de apnea frecuentes. La CPAP contribuye a disminuir el trabajo respiratorio, prevenir atelectasias y mejorar la distribución de gases en vías aéreas con obstrucción.
- Se debe considerar la ventilación mecánica en aquellos pacientes con BA con insuficiencia respiratoria (hipoxia y/o hipercapnia refractarias y secundarias a una BA moderada-grave), en aquellos que presenten apneas, en los que hayan fracasado otras medidas como la ventilación no invasiva, o en los que presenten riesgo de parada cardiorespiratoria inminente. No existen sin embargo evidencias claras sobre cuál es la modalidad ventilatoria de elección.
- Cuando se requiere ventilación mecánica, la mayoría de autores prefieren modos ventilatorios controlados por presión, con frecuencias bajas, tiempos inspiratorios cortos, espiración prolongada y picos de presión lo más bajos posible, para tratar de minimizar el riesgo de atrapamiento y prevenir el barotrauma, aun a expensas de provocar una hipercapnia (hipercapnia permisiva).
- La ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) parece ser útil en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica a pesar de la ventilación convencional, principalmente en el caso de neumonías por VRS que desarrollan un síndrome de distrés respiratorio agudo.
- Finalmente, en los casos refractarios a todas las modalidades anteriores, se ha comprobado que la ECMO puede ser beneficiosa, con altas tasas de supervivencia, aunque con una morbilidad significativa.

El nivel de evidencia se fundamenta en la opinión de expertos (**Nivel IV**) y en la experiencia clínica (**Nivel III**), salvo en el caso de la CPAP (**Nivel II-2 y Nivel III**).

Grado de recomendación: B para la CPAP y D para el resto

T.8.3.- ¿Es eficaz el heliox en el tratamiento de la BA?

El balance del heliox entre los riesgos (medicación muy segura) y beneficios (mejoría clínica a corto plazo de dudosa relevancia clínica) es parcialmente favorable, pero muy dependiente de los costes de su aplicación (no existen estudios). Algún miembro del panel remarca que no existe ningún estudio negativo en el heliox, ni en BA ni en otros cuadros respiratorios en los que se ha utilizado. Ante estos datos el panel de expertos considera que se debe considerar el uso selectivo del heliox en BA moderada-grave utilizado con mascarilla con reservorio y de forma continua con un concentración 70/30; en los casos de BA grave y/o refractarios al tratamiento con heliox a través de mascarilla con reservorio se recomienda utilizar el heliox combinado con CPAP.

El nivel de evidencia se fundamenta en 3 ECA de calidad media y pequeño tamaño muestral³⁴⁹⁻³⁵¹ (2 con diseño paralelo y 1 con diseño cruzado) (**Nivel II-1**) y 3 estudios observacionales (2 estudio prospectivos no aleatorizados^{352, 353} y 1 serie de casos³⁵⁴) (**Nivel III**). Los datos discordantes de los estudios son muy dependientes de los aspectos técnicos de la administración del heliox (tipo de interfase, concentración de He, aplicación con o sin presión positiva, modo continuo o discontinuo); en general los beneficios se obtienen cuando el heliox se administra de forma continua³⁵², pero no cuando se utiliza de forma discontinua o puntual como fuente de nebulización³⁵³, dado que el heliox es un gas inerte cuyo efecto sólo persiste mientras se administra.

La potencial utilidad del heliox en la BA se plantea ante el impacto de futuros estudios mejor diseñados: ECA con mejor definición de pacientes (< 12 meses con primer episodio de BA grave que requiera cuidados intensivos y excluir posible asma del lactante y otras infecciones por VRS), mejor definición de la intervención (concentración de la mezcla de helio-oxígeno, dosis, intervalo, tiempo y modo de aplicación), variables clínicas de interés homogéneas (tiempo de ingreso y ventilación mecánica, mortalidad) y mayor tamaño muestral.

Grado de recomendación: B

T.8.4.- ¿Es eficaz el surfactante en el tratamiento de la BA?

El panel de expertos considera el uso selectivo del surfactante en los casos de BA grave que precisen ventilación mecánica, dada la favorable relación entre beneficios (menor días de ingreso en cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica) y riesgos (nulo). Aunque no hay estudios de costes al respecto, es preciso tener en cuenta que las preparaciones de surfactante (porcino, bovino, sintético) son caras.

El nivel de evidencia procede de 3 ECA (todos en niños hospitalizados en cuidados intensivos, 2 con surfactante porcino y ^{355, 356} y 1 con surfactante bovino ³⁵⁷) de calidad media y pequeño tamaño muestral, con importante consistencia, tanto el diseño de los estudios como en la favorable dirección de los resultados, bien datos de mejoría clínica (menos días de ingreso en cuidados intensivos y menos días de ventilación mecánica)³⁵⁵⁻³⁵⁷, gasométricos (mejoría en paO₂ y paCO₂ a las 24 y 48 hs)^{355, 356} y/o de función pulmonar (mejoría índice ventilatorio, índice de oxigenación)³⁵⁷. Los datos son consistentes con los resultados de una revisión sistemática que incluye estos 3 ECA ²²⁹ (**Nivel II-1**). No existe información suficiente como para considerar una determinada pauta más eficaz o segura.

Grado de recomendación: B

T.8.5.- ¿Son eficaces las metilxantinas en el tratamiento de la BA?

Aproximadamente el 20 % de los niños ingresados con BA padecen alguna forma de apnea. En ese caso el uso de metilxantinas (teofilina y cafeína) podría estar justificado, aunque no hay ECA al respecto.

El panel de expertos considera que los datos actuales disponibles no permiten aconsejar su utilización sistemática en la BA. Se podría considerar como de uso alternativo en la BA con apnea en neonatos y/o en lactantes con antecedentes de prematuridad (**Nivel IV**).

Sólo se encuentra limitada evidencia de un estudio retrospectivo ³⁵⁸ y dos casos clínicos ^{359, 360} (en un total de 10 pacientes) y en el que se percibe una favorable respuesta en la disminución de las pausas de apnea y prevención de la ventilación mecánica por apneas (**Nivel III**).

Grado de recomendación: C y D

T.8.6.- ¿Es eficaz el óxido nítrico en el tratamiento de la BA?

No existen evidencias de que el óxido nítrico pueda ser beneficioso, ni como vasodilatador pulmonar, por la baja incidencia de hipertensión pulmonar en estos pacientes, ni tampoco por sus efectos broncodilatadores. Basado en la opinión de expertos, este tratamiento se reserva para BA graves refractarias a las modalidades convencionales de ventilación mecánica (**Nivel IV**).

Grado de recomendación: D

9) Fisioterapia

T.9.1.- ¿Es eficaz la fisioterapia en el tratamiento de la BA?, ¿existe alguna pauta que sea más eficaz o segura?

La fisioterapia, teóricamente, puede actuar ayudando a los lactantes con BA a expulsar las secreciones y disminuir el esfuerzo respiratorio. Sin embargo, el panel de expertos no la considera eficaz, pues aunque se emplea de forma habitual en algunos países (como en Francia, en donde se utiliza una técnica que se denomina kinesiterapia, que no es exactamente igual a nuestra fisioterapia), no existen evidencias directas que demuestren que la fisioterapia respiratoria sea beneficiosa en estos pacientes, con predominio de los riesgos (estrés de su administración a un paciente con disnea, tiempo y personal para su administración) sobre los beneficios (no diferencias en movilidad y limpieza de secreciones, ni en prevención de atelectasias).

El nivel de evidencia se fundamenta en 3 ECA (2 ECA en niños hospitalizados^{361, 362} y 1 en cuidados intensivos³⁶³) de calidad media-baja y pequeño tamaño muestral, consistentes en cuanto a la ausencia de efectos favorables a la intervención. La RS²²¹, que incluye los 3 ECA previos, no permite ofrecer un resultado cuantitativo procedente del metanálisis, pues los estudios originales no aportan valores combinables. Existe un alto riesgo de sesgos, por la escasa definición de los grupos de inclusión-exclusión, así como de las diferentes intervenciones analizadas (que se describe como percusión, drenaje y aspiración nasofaríngea, pero no se estudian técnicas de aceleración pasiva del flujo espiratorio). Cabe considerar la ausencia de un placebo válido en los estudios y la selección de una variable de interés (duración del ingreso) con poca probabilidad de disminuir con la fisioterapia (**Nivel II-1**).

Grado de recomendación: B

10) Otras intervenciones

T.10.1.- ¿Es eficaz la DNAsa recombinante humana nebulizada en el tratamiento de la BA?

La DNAsa es un agente mucolítico que, al aplicarse nebulizado, actúa mejorando la eliminación de las secreciones de vías respiratorias. Ha sido demostrado que la DNAsa reduce la viscosidad del esputo, mejora la función pulmonar y reduce el número de exacerbaciones pulmonares en pacientes con enfermedad pulmonar moderada y ha sido especialmente utilizado en pacientes con fibrosis quística.

Se asume un papel similar en la BA, si bien el panel de expertos considera que no es eficaz, pues el balance entre riesgos (probables), beneficios (sin interés clínico) y costes (elevados) es desfavorable a la intervención.

El nivel de evidencia se fundamenta en 2 ECA (en niños hospitalizados)^{364,365} de alta calidad: la única diferencia significativa encontrada en uno de los ECA (mejoría en la evolución radiológica)³⁶⁵ es clínicamente irrelevante (**Nivel I**).

Grado de recomendación: A

T.10.2.- ¿Es eficaz el interferón IM en el tratamiento de la BA?

No se considera eficaz, con un balance entre riesgos (potenciales), beneficios (escasos y poco relevantes) y costes (elevados) desfavorable a la intervención.

El nivel de evidencia se fundamenta en 2 ECA (en niños hospitalizados)^{366, 367} de baja calidad y pequeño tamaño muestral, en los que la única diferencia significativa encontrada (cambios de puntuación a partir 2º día)³⁶⁷ es clínicamente irrelevantes (y sin relación con una menor diseminación viral) como para considerar un fármaco IM de estas características en el tratamiento de la BA (**Nivel II-1**).

Grado de recomendación: B

T.10.3.- ¿Es eficaz la furosemida nebulizada en el tratamiento de la BA?

No se considera eficaz. El nivel de evidencia se fundamenta en 2 ECA (un estudio realizado en niños hospitalizados³⁶⁸ y otro en urgencias³⁶⁹) de pequeño tamaño muestral y desigual calidad, si bien ninguno encuentra diferencias significativas a favor de la intervención (**Nivel II-1**). Aunque no se constatan efectos adversos, tampoco hay beneficios en su aplicación.

Grado de recomendación: B

Prevención de la bronquiolitis aguda

1) Corticoides

PV.1.1.-¿Son eficaces los corticoides inhalados en la prevención de las sibilancias postbronquiolitis? ¿Existe algún criterio clínico que permita predecir la eficacia de los corticoides inhalados?

Existe cierto debate sobre la eficacia de los corticoides inhalados en los primeros años de vida, en los que el diagnóstico de asma resulta problemático, siendo difícil distinguir los niños realmente asmáticos de los que presentan sibilancias recurrentes secundarios a procesos infecciosos (enfermedad reactiva vías aéreas postbronquiolitis).

El panel de expertos considera que los corticoides inhalados no son eficaces como tratamiento preventivo tras un primer episodio de BA, dado el predominio de riesgos (exposición a medicación innecesaria, con potenciales efectos adversos) frente a beneficios (posibilidad de mejoría en el seguimiento de algunos pacientes, pero datos contradictorios, de forma que las diferencias encontradas son clínica y estadísticamente poco importantes y no consistentes).

El nivel de evidencia se fundamenta en 10 ECA (9 ECA en niños hospitalizados^{271-277, 279, 370} y 1 en atención primaria²⁸¹) de calidad media-baja y pequeño tamaño muestral con baja consistencia entre ellos y riesgo de sesgos. Una primera RS²²⁰ revisa 5 ECA y apoya la ausencia de efecto de los corticoides inhalados para prevenir las sibilancias postbronquiolitis, si bien el número de participantes incluidos y la incapacidad para agrupar los resultados clínicos impedía el poder hacer recomendaciones sólidas. El posterior estudio de Ermers y cols³⁷⁰ de mayor tamaño muestral y calidad apoya los datos de su falta de eficacia como tratamiento preventivo de las sibilancias recurrentes (**Nivel I**).

Castro Rodríguez y cols³⁷¹ han publicado recientemente una RS con MA sobre el papel de los corticoides inhalados en los niños < 5 años con sibilancias recurrentes y/o asma, en el que se analizan 29 ECA (3.592 pacientes). Para valorar las reagudizaciones se obtuvieron datos de 16 estudios (2.805 niños), encontrando una menor incidencia en el grupo de corticoides inhalados que en el grupo placebo (18 % vs 32,1%; RR 0,59 [IC95%: 0,52 a 0,67], NNT 7 [IC95%: 6 a 9]). En el análisis de sensibilidad se comprueba que, aunque los pacientes con sibilancias recurrentes muestran una significativa reducción de reagudizaciones ésta es significativamente menor que en el caso de los niños diagnosticados de asma. Una importante limitación del estudio es la falta de información sobre los criterios de inclusión de cada estudio, principalmente cómo se definió la existencia de asma o sibilancias recurrentes, lo que limita la interpretación del análisis de sensibilidad. Paradójicamente, no se encontraron diferencias entre los pacientes atópicos y no atópicos. Para las variables secundarias se muestra mejoría significativa en las escalas de valoración clínica, disminución en el uso de salbutamol, y aumento de los parámetros FEV1 y PEF en los pacientes que reciben CI frente a los que recibieron placebo. Según este estudio, los corticoides inhalados son útiles en lactantes y preescolares con sibilancias recurrentes/asma para reducir las reagudizaciones al comparar con placebo, independientemente de la edad, diagnóstico, presencia de atopia, modo de dispensación y tipo de corticoide utilizado.

El panel responde de forma casi unánime sobre la no utilidad de los corticoides inhalados en el primer episodio de BA; pero se plantean dudas en los pacientes que presentan BA y posteriores sibilancias recurrentes, especialmente tras la publicación de la reciente RS de Castro Rodríguez y cols³⁷¹, aunque no se puede definir una pauta que sea más eficaz o segura, ni criterios clínicos que permitan predecir la respuesta.

Grado de recomendación: A

PV.1.2.- ¿Son eficaces los corticoides orales en la prevención de las sibilancias postbronquiolitis?

No, por un predominio de riesgos (exposición a medicación innecesaria, con potenciales efectos adversos) frente a beneficios (ausente).

El nivel de evidencia se fundamenta en 4 ECA (3 ECA en niños hospitalizados²⁸⁶⁻²⁸⁸ y 1 en urgencias²⁸⁹) de calidad media y pequeño tamaño muestral, recuperados de estudios sobre tratamiento con corticoides orales y que incluyen variables resultado a medio-largo plazo (entre 1 y 5 años) (**Nivel II-1**). Los resultados de los ECA son consistentes, pues ninguno encuentra diferencias significativas en las variables analizadas.

Grado de recomendación: B

PV.1.3.- ¿Es útil la realización de una prueba terapéutica con corticoides inhalados en los pacientes con BA con sibilancias mantenidas?

Esta pregunta ha sido de difícil resolución por el panel de expertos, en concordancia con lo expuesto en la pregunta P.V.1.1, en la que subyace la opinión de que existen evidencias suficientes para limitar el uso indiscriminado de los corticoides inhalados en este grupo. Existe, no obstante, acuerdo en que en los pacientes con BA con síntomas persistentes (15-30 días) pero no recurrencias, los corticoides inhalados no debería realizarse la prueba terapéutica.

El nivel de evidencia se fundamenta en 10 ECA (9 ECA en niños hospitalizados ^{271-277, 279, 370} y 1 en atención primaria ²⁸¹) de calidad media-baja y pequeño tamaño muestral con baja consistencia entre ellos y riesgo de sesgos (**Nivel II-1**).

Grado de recomendación: B

2) Inhibidores de leucotrienos

PV.2.1.- ¿Es eficaz el montelukast en la prevención de las sibilancias recurrentes postbronquiolitis? ¿Existe algún criterio clínico que permita predecir la eficacia de montelukast?

Aunque la eficacia de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos es contradictoria, había razones para pensar que pueden ser útiles en esta edad, en donde la mayoría de las sibilancias están asociadas a infecciones víricas de las vías respiratorias, donde se libera gran cantidad de leucotrienos que, además de actuar como potentes broncoconstrictores, favorecen la inflamación neutrofílica en al vía aérea y la hiperreactividad bronquial.

Tal contradicción es patente en los resultados de los dos ECA realizados por el mismo grupo investigador, uno con calidad media-baja y pequeño tamaño muestral publicado en 2003 ³⁷² (que detecta una diferencia estadísticamente significativa en la ausencia de síntomas durante 24 hs en los cinco ítems en la fase de intervención) y otro con calidad media-alta y mayor tamaño muestral publicado en 2008 ³⁷³ (que no encuentra ninguna diferencia significativa respecto al grupo control). Sólo en el análisis post-hoc de 523 pacientes con síntomas persistentes ($\leq 30\%$ días libres de síntomas en semanas 1-2) sí se apreciaron diferencias en las semanas 3-24 en el porcentaje de días libres de síntomas: 5,7 (0,0 a 11,3) entre el grupo de montelukast a 4 mg/día y grupo control y 5,9 (0,1 a 11,7) entre el grupo montelukast a 8 mg/día y control; pero dadas las elevadas pérdidas postaleatorización del estudio (24%), las diferencias significativas encontradas en el análisis post-hoc deben ser confirmadas en futuros estudios ³⁷³ (**Nivel II-1**).

El panel responde de forma casi unánime sobre la no utilidad del montelukast en el primer episodio de BA. Dado el balance entre ausencia de beneficios (confirmado en el segundo ECA, de mayor calidad) y ausencia de riesgos, la decisión viene condicionada por la ausencia de eficacia y los costes asociados en la prevención de la enfermedad reactiva vías aéreas postbronquiolitis. Tampoco es posible definir una pauta que sea más eficaz o segura, ni criterios clínicos que permitan predecir la respuesta.

Grado de recomendación: B

PV.2.3.- ¿Es útil la realización de una prueba terapéutica con montelukast en los pacientes con sibilancias mantenidas?

No se recomienda el ensayo terapéutico con montelukast en pacientes con síntomas persistentes (15-30 días). El panel comparte muchas de las reflexiones expuesta en el apartado PV.1.3., prevaleciendo la idea de evitar el sobretratamiento con montelukast en la BA.

El nivel de evidencia se fundamenta en los dos ECA referidos en el apartado previo (**Nivel II-1**).

Grado de recomendación: B

Téngase presente que la pregunta se refiere a sibilancias mantenidas tras BA (15-30 días) no sibilancias recurrentes. En los lactantes que han presentado BA y presentan posteriores sibilancias recurrentes nos enfrentamos a la incertidumbre de cómo actuar (a nivel del tratamiento agudo y del tratamiento de mantenimiento), pues no se dispone de marcadores biológicos que permitan predecir con certeza a cuál de los grupos fenotípicos de Tucson ^{374, 375} descritos (sibilancias precoces transitorias, sibilancias persistentes no atópicas y sibilancias persistentes atópicas) pertenece y distinguir a los lactantes con sibilancias recurrentes que van a ser futuros asmáticos atópicos y que son, además, los que habiendo nacido con una función pulmonar normal presentarán un deterioro irreversible de ésta en los primeros años de la vida. Para

identificar a este grupo de lactantes se describió el índice predictivo de asma (IPA)³⁷⁶ o modificaciones de éste³⁷⁷, con dudoso valor en la aplicación individual.

La decisión de cuándo iniciar un tratamiento de mantenimiento preventivo los niños menores de 3 años con sibilancias recurrentes resulta difícil y no es motivo de la presente Conferencia de Consenso.

3) Inmunoglobulinas

PV.3.1.- ¿Es eficaz y útil la IgIV-VRS como tratamiento preventivo para disminuir la frecuencia y gravedad de la BA por VRS en población de riesgo?

El panel de expertos considera que la IgIV-VRS no es recomendable como tratamiento preventivo en la BA, dado que el balance entre beneficios (disminución hospitalización) y riesgos (acceso IV, sobrecarga de volumen, crisis de cianosis en cardiópatas, etc) es desfavorable, máxime con la disponibilidad de anticuerpos monoclonales (palivizumab). Aunque en los estudios de evaluación económica se constata que palivizumab es una medicación más cara que la IgIV-VRS, se prefiere por su perfil de eficacia y seguridad. El panel de expertos pone especial énfasis en indicar que RespiGam^R nunca ha sido comercializada en Europa, de ahí la no utilidad de la IgIV-VRS en nuestro medio.

El nivel de evidencia se fundamenta en 3 ECA (todos en niños hospitalizados^{378,379,380}) de diferente calidad en lactantes hospitalizados con diferentes factores de riesgo, dos de los cuales encuentran diferencias significativas en la menor hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS, con reducción del riesgo entre 5,5%³⁷⁸ y 12,8%³⁸⁰. La RS de Wang y cols²²⁴ del año 2000 (actualmente retirada de la Colaboración Cochrane) recogía estos tres ECA con IgIV-VRS policlonal y también el Impact Study³⁸¹, con anticuerpos monoclonales IM (palivizumab), lo que dado el gran tamaño muestral y potencia del ECA con palivizumab, distorsionaba los propios datos de la IgIV-VRS exclusivamente (**Nivel II-1**).

Grado de recomendación: B

4) Palivizumab

PV.4.1.- ¿Es eficaz el palivizumab como tratamiento preventivo para disminuir la frecuencia y gravedad de la BA por VRS en población de riesgo?

La literatura sobre palivizumab, fármaco biotecnológico de elevado coste, es amplia e incluye el debate sobre sus indicaciones, pues plantea siempre retos al médico (en términos de eficacia, seguridad y efectividad), al paciente (en términos de satisfacción y aceptabilidad) y al gestor (en términos de eficiencia, accesibilidad y equidad). Se debería indicar de forma muy selectiva a población de alto riesgo, que es donde se detecta una tasa de ingreso más alta y la gravedad de la enfermedad (estimada por el porcentaje de ingresos en cuidados intensivos, la necesidad de ventilación mecánica, duración de la oxigenoterapia y tiempo de estancia) es mayor que para el resto de ingresados. Un problema asociado es que no existe consenso respecto a los criterios de ingreso de los lactantes con BA y se detecta importante variabilidad en la práctica clínica (más a nivel interhospitalario que intrahospitalario)³⁸².

Existen dos ensayos clínicos, uno en cada grupo de riesgo (prematuros ≤ 35 SG³⁸¹ y cardiopatías congénitas hemodinámicamente inestables³⁸³), que muestran, respectivamente, una reducción del riesgo de ingreso por infección respiratoria por VRS del 55% y 44% en una escala relativa y del 5,8% y 4,4% en términos absolutos (NNT de 17 y 23). Los resultados de ambos estudios, realizados con el mismo diseño y patrocinio, son consistentes en sus resultados. Sin embargo, en Impact Study³⁸¹ los dos únicos pacientes ingresados que fallecen están en el grupo de intervención y se constata que entre los grupos de mayor riesgo (<32 SG y con DBP) resulta menos efectivo. De forma similar, en el ECA de Feltes y cols³⁸³ entre los grupos de mayor riesgo (cardiopatías cianógenas) resulta menos efectivo.

Aunque ambos estudios son metodológicamente correctos y de calidad, podrían existir algunas limitaciones que tienen que ver con los criterios de selección (definición de cardiopatía hemodinámicamente significativa) y fundamentalmente con las medidas de efecto (ingreso hospitalario). Estas limitaciones afectarían al grado de evidencia con el que estos ensayos permiten contestar a la pregunta clínica de eficacia. En los dos ECA se ha empleado como medida de efecto principal el ingreso hospitalario por infección respiratoria por VRS. Considerando la ausencia de unos criterios clínicos especificados de hospitalización y la habitual heterogeneidad de esta decisión, existen dudas sobre la relevancia clínica de la medida de efecto. Estas dudas se atenuarían si la reducción de ingreso se acompañara de efecto en otras medidas con interés

clínico como ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica o mortalidad. En este sentido, contrasta el discreto pero significativo descenso de ingresos en UCI sólo entre prematuros (no entre cardiopatas), con la ausencia de efecto para mortalidad o ventilación mecánica. De hecho, los pacientes tratados que ingresan no son más leves que los que no ingresan.

El panel de expertos considera de forma unánime que palivizumab es eficaz como tratamiento preventivo, si bien el debate se plantea sobre el nivel de evidencia y grado de recomendación asignado: nivel I o nivel II-1. Los beneficios del palivizumab parecen merecer la pena frente a los perjuicios (no diferencias significativas en los efectos adversos), pero no sabemos si frente a los costes (no se aborda en los ECA). El balance riesgo-beneficios estará muy condicionado por los costes elevados de este anticuerpo monoclonal (existen numerosos estudios de evaluación económica con resultados contradictorios) y la potencial necesidad de redefinir las indicaciones de uso en aquellas poblaciones de mayor riesgo.

No existe consenso en cuanto al nivel de evidencia, habiéndose propuesto los **niveles de evidencia I y II-1**

Grado de recomendación: En consonancia con la falta de consenso sobre el nivel de evidencia, el grado de recomendación podría ser A o B

PV.4.2.- ¿Es efectivo (en estudios observacionales) el palivizumab como tratamiento preventivo para disminuir la frecuencia y gravedad

Existen múltiples estudios de cohortes que han evaluado la efectividad de palivizumab: 7 trabajos comparan la incidencia de ingreso por infección respiratoria aguda baja, bronquiolitis o enfermedad respiratoria con o sin infección por VRS en cohortes antes y después de la introducción de palivizumab^{193, 384-389}. Tres estudios comparan la incidencia de cohortes coetáneas tratadas o no tratadas^{386, 390, 391}. Cuatro trabajos evalúan el riesgo de ingreso por infección por VRS en cohortes con pautas de tratamiento adecuadas o inadecuadas o en días protegidos respecto no protegidos^{388, 392-394}. Ocho estudios evalúan el riesgo de ingreso en cohortes tratadas sin grupo control^{56, 395-401}. Dos estudios valoran la efectividad de palivizumab en el control de brotes nosocomiales en UCI neonatales^{402, 403}. Dos estudios evalúan series de pacientes con bronquiolitis, valorando el riesgo de ingreso o ingreso en UCI en función de haber recibido previamente o no palivizumab^{404, 405}. Un estudio valora si existe diferencia en la carga viral de los pacientes que ingresan con infección por VRS en función de haber recibido previamente o no palivizumab⁴⁰⁶. Una revisión sistemática valora el coste-efectividad de la administración de la primera dosis de P vz antes del alta hospitalaria neonatal en comparación con ambulatoria⁴⁰⁷, no encontrando estudios que respondan a esta cuestión.

Se han publicado dos estudios realizados en España con cohortes de prematuros de ≤ 32 SG (uno con control histórico, el estudio IRIS³⁸⁷, y otro sin control³⁹⁶) y uno con niños con cardiopatías hemodinámicamente significativas (el 85% con profilaxis completa con palivizumab; estudio CIVIC).

En los estudios que evalúan la reducción del riesgo tras la introducción del programa de profilaxis con palivizumab, con respecto controles históricos, se ha observado una reducción de ingresos por infección por VRS en niños prematuros de un 40-60%, con RAR muy variadas en función del nivel de riesgo de las cohortes. La disminución relativa del riesgo es similar a la observada en los ECA; aunque en términos absolutos la magnitud del efecto es discreta, especialmente en ciertos países. Cuando se ha medido la reducción de ingresos por IRA bajas o BA de cualquier etiología, se ha observado un descenso equivalente al esperado para los casos por VRS³⁸⁷, aunque en algún estudio se ha observado un mantenimiento o incluso aumento del riesgo^{388, 389}. En los trabajos que comparan cohortes tratadas con cohortes contemporáneas de menor riesgo no tratadas, dos estudios muestran un riesgo similar o incluso mayor en los tratados, debido al mayor riesgo basal de las cohortes tratadas^{390, 391}. Una comparación entre áreas de población similares con o sin programa de profilaxis sólo encuentra una disminución del riesgo en un análisis del subgrupo de prematuros de alto riesgo (<33 SG; 33-35 SG con enfermedad pulmonar crónica)³⁸⁶. No existe información suficiente sobre efectividad en cuanto a mortalidad.

En nuestro país, el estudio IRIS ha encontrado en la cohorte de prematuros de ≤ 32 SG tratada con palivizumab una reducción de riesgo de ingreso por infección por VRS, con respecto a la cohorte histórica, superior a la del ensayo clínico original (Riesgo de ingreso en la cohorte tratada: 3,9%; en la cohorte control histórica: 13,2%). No obstante, podría haber diferencias epidemiológicas o en las características de los ingresos con el estudio IMPACT, ya que en el ensayo clínico el riesgo de ingreso por enfermedad respiratoria no relacionada con el VRS era en el grupo control del 14% (en comparación con el 10% por VRS), mientras que en el estudio IRIS los ingresos no relacionados con el VRS sólo alcanzaban en el grupo control el 5,2% (en comparación con el 13,2% por VRS).

En Andalucía, el estudio del Grupo de Hospitales Benazuza, encuentra en una cohorte de recién nacidos tratados con palivizumab un riesgo de ingreso por BA por VRS del 3,9% (para los ingresos por BA no relacionadas con el VRS el riesgo fue del 6,5%). En un estudio retrospectivo realizado años antes en la

misma área geográfica², se había encontrado un riesgo para el conjunto de BA de 10,6% en prematuros de <32 SG y de 9,8% en cardiopatías con hiperflujo pulmonar.

El estudio CIVIC ha encontrado en niños españoles con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, mayoritariamente tratados con palivizumab, un riesgo de ingreso por infección por VRS del 3,2% (2,32% entre los casos con profilaxis completa y 7,08% entre los que tuvieron profilaxis incompleta; no obstante, no detallan si el ingreso se produjo en periodo de cobertura de la profilaxis), inferior al observado en el ensayo clínico original (5,3%).

La información procedente de estudios observacionales con controles históricos (alguno de ellos realizado en nuestro país) sugiere que palivizumab tiene una efectividad similar a la observada en los ensayos clínicos, en cuanto a reducción del riesgo de hospitalización, pero no existe información en cuanto a frecuencia y gravedad de la BA (ingresos en UCI, necesidad de VM y mortalidad). No existe consenso en cuanto al nivel de evidencia, abriéndose propuesto los niveles II-2 (estudios de cohortes) y III (reducción de nivel por limitaciones en cuanto a tipo de medida de efecto y control histórico)

Grado de recomendación: En consonancia con la falta de consenso sobre el nivel de evidencia, el grado de recomendación podría ser B o C.

Evaluación económica de la bronquiolitis aguda

Siempre y cuando los resultados de una intervención médica en términos de eficacia, efectividad y seguridad sean positivos, la evaluación económica (eficiencia) es un pilar fundamental de apoyo en la posterior toma de decisiones.

En la práctica no existe, ni puede éticamente existir, un baremo *a priori* sobre los tratamientos que son soportables por el sistema de salud en términos de coste-efectividad. Sin embargo, sí se puede comparar el impacto farmacoeconómico de diversos fármacos en diferentes situaciones clínicas, y así tener una idea global del coste-efectividad de cada uno de ellos. Aunque la caracterización genérica del impacto farmacoeconómico no es tarea fácil, ya existen aproximaciones a esta materia y se pueden establecer umbrales que varían sensiblemente por países. Como consenso de lo publicado, en nuestro estudio consideramos el umbral de 30.000 € / AVAC como un coste-efectividad incremental asumible por el sistema sanitario.

Los estudios de costes habituales en la BA se concentran en las estrategias preventivas frente al VRS, fundamentalmente enfocadas en la inmunoprofilaxis con palivizumab. Es llamativo el alto número de evaluaciones económicas en relación con palivizumab (en donde sólo se han realizado dos ECA) y el anecdótico número de evaluaciones económicas en el conjunto de otras intervenciones terapéuticas (en el que detectamos cientos de ECA).

La evidencia en este campo se fundamenta en 24 estudios de evaluación económica (9 realizados en Estados Unidos⁴⁰⁸⁻⁴¹⁶, 4 en España⁴¹⁷⁻⁴²⁰, 3 en Reino Unido⁴²¹⁻⁴²³, 2 en Australia^{424, 425}, 2 en Italia^{426, 427} y uno en Alemania⁴²⁸, Argentina⁴²⁹, Noruega⁴³⁰ y Nueva Zelanda⁴³¹) con criterios de calidad muy variables y 5 revisiones sistemáticas (tres realizados en Reino Unido^{423, 432, 433}, uno en Estados Unidos⁴³⁴ y uno en Canadá⁴³⁵). Los tres datos de efectividad valorados con mayor frecuencia son: episodios de hospitalización evitados (EHE, generalmente indicando el coste y el NNT) en 11 estudios, años de vida ganados (AVG) en 10 estudios y años de vida ajustados por calidad (AVAC) en 7 estudios.

Existe una gran variación en los resultados de los distintos estudios de evaluación económica, tal como se especifica en la RS de Wang y cols publicada en 2008⁴²³: los EHE varían entre 5.307 y 69.240 £ (media 33.190 £ / EHE, DE: 17.807 £), los AVG entre 5.288 y 1.104.351 £ (media 202.104 £ / AVG, DE: 78.066 £) y los AVAC entre 3.164 y 1.489.668 £ (media 547.817 £ / AVAC, DE: 169.082 £). Se realiza análisis de sensibilidad en 13 estudios: las modificaciones introducidas respecto al caso basal para tratar la incertidumbre han sido muy variadas, pero principalmente: eficacia de la profilaxis, costes de palivizumab, probabilidad de hospitalización, coste medio de hospitalización, peso del niño y secuelas (asma/sibilancias).

No existe consistencia entre estudios, lo que es opinión común de las 5 RS^{423, 432-435} que analizan los estudios de evaluación económica de palivizumab:

- La RS de Kamal-Bahl y cols⁴³⁴ concluye que el coste potencial de la profilaxis farmacológica frente a VRS excede mucho el actual coste de hospitalización. Los resultados divergentes pueden ser explicados por las diferencias metodológicas de los estudios, las diferentes asunciones del modelo y por la pobre calidad de algunas evaluaciones económicas. También cabe considerar el marcado sesgo

del financiador: en el análisis de subgrupos se encontraron marcadas diferencias entre los estudios financiados (4 estudios, todos coste-efectivos) y los no financiados por la industria farmacéutica (8 estudios, ninguno coste-efectivo). Opinan que el coste-efectividad incremental (CEI) mejoraría si se demostrara que la profilaxis disminuye la mortalidad por VRS y disminuye las sibilancias recurrentes; además, recomiendan comparar palivizumab con medidas preventivas no farmacológicas.

- Las dos revisiones de Embleton y cols^{432, 433} también determinan que los estudios de evaluación económica ofrecen datos discrepantes en relación con el diferente método de evaluación económica, asunciones, país, tipo de población y calidad del estudio. Abogan por limitar las indicaciones a prematuros con enfermedad pulmonar crónica que requieran O₂ domiciliario y con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas; y no justifican su uso en prematuros sin factores de riesgo asociados.
- La RS de Dunfield y cols⁴³⁵ comenta que la marcada variabilidad de los estudios incluidos puede ser debida a diferente origen de los datos de costes. La profilaxis con palivizumab no es coste-efectiva cuando se utiliza en todos los niños en los que está recomendada, por lo que, dado el alto coste de esta medicación, sólo justifican el uso en niños de muy alto riesgo.
- La RS de Wang y cols⁴²³ comenta que la gran variabilidad en los resultados de los estudios incluidos se debe, principalmente, a las diferencias en la asunción de la mortalidad prevenida por palivizumab (no demostrada en ECA). En los estudios de evaluación económica en prematuros (con o sin enfermedad pulmonar crónica) el CEI de los estudios varía hasta 17 veces en AVG y hasta 465 veces en AVAC; en los estudios realizados en niños con cardiopatías congénitas estas diferencias son menos marcadas (1,5 y 9 veces, respectivamente).

C.1.- ¿En qué grupo de niños prematuros, por edad gestacional, patología asociada y edad postconcepcional, podemos considerar coste-efectiva la inmunoprofilaxis con palivizumab en nuestro medio?

Las estimaciones disponibles de coste-efectividad de la inmunoprofilaxis con palivizumab presentan una gran heterogeneidad, dependiente principalmente de las asunciones consideradas en los distintos modelos económicos. Sólo aceptando la asunción de que palivizumab reduce la mortalidad y el riesgo de asma, este tratamiento resultaría coste-efectivo en los grupos de mayor riesgo.

El CEI umbral varía en cada país (aunque mayoritariamente se considera una intervención como coste-efectiva por debajo de 30.000 €/AVAC, también se ha referido umbrales superiores e inferiores en los estudios) y, aunque algunos estudios confirman un resultado favorable a la profilaxis con palivizumab^{409, 411, 418, 419, 422, 426, 427, 429}, el resto de estudios individuales y las diferentes RS analizadas plantean que la profilaxis con palivizumab es coste-efectiva en los grupo de mayor riesgo, habiéndose recomendado un uso más restrictivo que las recomendaciones de la AAP: prematuros 23-32 SG con EPC activa y prematuros 23-32 SG sin EPC que presenten múltiples factores de riesgo de hospitalización⁴⁰⁸, prematuros con EPC grave⁴²⁴, prematuros dados de alta con O₂ y ≤ 32 SG⁴³¹, prematuros con EPC con 2 ó más factores de riesgo⁴²³ y cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas⁴¹⁵

No se ha alcanzado un consenso sobre los grupos de riesgo en los que palivizumab podría ser coste-efectivo. Las opciones propuestas serían una más restrictiva limitada a prematuros de 23-32 SG con EPC, o sin EPC con múltiples factores de riesgo o con EPC grave; y otra más amplia (vinculada a la aceptación de todas las asunciones) que contemplaría: prematuros ≤ 32 SG (con ≤ 6 meses de edad) o ≤ 28 SG (con ≤ 12 meses de edad) o con EPC activa (con ≤ 2 años de edad) y prematuros de 32-35 SG (con ≤ 6 meses de edad) con dos factores de riesgo: edad < a 3 meses en la estación y hermanos y/o guardería.

No existe consenso sobre el nivel de evidencia que apoya estas recomendaciones habiéndose propuesto niveles I y II.

Grado de recomendación: No se ha establecido grado de recomendación.

C.2.- ¿En qué grupo de niños con cardiopatías congénitas, por tipo de cardiopatía y edad postconcepcional, podemos considerar coste-efectiva la inmunoprofilaxis con palivizumab en nuestro medio?

No se ha alcanzado un consenso sobre el grupo de niños con cardiopatía congénita en los que la inmunoprofilaxis con palivizumab podría ser coste-efectiva. No obstante se ha considerado que su uso podría ser eficiente en < 2 años con cardiopatía congénita (no corregida o con intervención paliativa) con

alteración hemodinámica significativa, en tratamiento con insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar moderada o cardiopatías cianógenas.

No existe consenso sobre el nivel de evidencia que apoya esta recomendación habiéndose propuesto nivel II.

Grado de recomendación: No se ha establecido grado de recomendación.

C.3.- ¿Son aceptables las asunciones que se han empleado en los modelos económicos de coste efectividad de palivizumab?

Las asunciones de que la inmunoprofilaxis con palivizumab reduce la mortalidad o el riesgo de asma no se sustentan en los resultados de ensayos clínicos, sino que son extrapolaciones a partir de estudios observacionales sobre riesgos asociados a ingreso por infección por VRS.

La no consideración de la mortalidad de muchos modelos se ha basado en los resultados de los ensayos clínicos, en los que no se observó reducción significativa de la mortalidad. No obstante, había diferencias entre los dos ensayos clínicos, ya que mientras en el estudio sobre cardiópatas los tratados tenían menor mortalidad (aunque no fuera significativa la diferencia) con los prematuros ocurrió lo contrario (aunque ninguna de las muertes fuera achacable a la infección por VRS o al tratamiento). Utilizar los resultados de estudios de cohortes de pacientes que ingresaron por una IRA por VRS, comparando la mortalidad posterior con la de controles que no habían ingresado, resulta arriesgado, ya que es asumir que la mortalidad es achacable al ingreso (y no a otros riesgos previos) y que es evitable con palivizumab. Algo parecido pasaría con el riesgo de asma (en este caso tendríamos además la limitación de que el propio ingreso podría ser una manifestación inicial de predisposición asmática).

No existe consenso sobre el nivel de evidencia que apoya esta recomendación.

Grado de recomendación: No se ha establecido grado de recomendación.

Anexo A-1.- Abreviaturas empleadas en las tablas de evidencia.

A ambulatorio;	M modelo
ACB análisis coste-beneficio;	Min minutos
ACE análisis coste-efectividad;	MPV: metapneumovirus;
ACU análisis coste-utilidad;	N (CE/CC): tamaño muestral (cohorte expuesta o casos / cohorte control o controles);
AS análisis de sensibilidad;	NND número necesario de pacientes a dañar;
AVAC años de vida ajustados por calidad;	NNT número necesario de pacientes a tratar;
AVG años de vida ganados;	ns no significativo;
B beneficios;	OR odds ratio (ORa OR ajustado);
BA bronquiolitis aguda;	P poblacional;
C costes;	PCR: reacción en cadena de la polimerasa;
CC casos y controles;	Pd proveedor;
CCI coeficiente de correlación intraclase;	Ppost probabilidad postprueba;
CE criterios de exclusión	Ppre probabilidad preprueba;
CI criterios de inclusión	Pr perspectiva;
CP cohortes prospectivo;	Prev prevalencia;
CP+ cociente de probabilidades positivo	Pvz palivizumab;
CP- cociente de probabilidades negativo	RAR reducción absoluta del riesgo;
CR cohortes retrospectivo;	RDAI Respiratory Distress Assessment Instrument;
D diseño epidemiológico;	RGC riesgo grupo control (* para algunos estudio riesgo de la muestra global);
DBP displasia broncopulmonar;	RR riesgo relativo;
DE desviación estándar;	RRR reducción relativa del riesgo;
DM diferencia de medias (DMA DM ajustada);	RT retrotranscripción
DP diferencia de porcentajes;	RX radiografía;
E entorno asistencial;	S social;
Ec estudio ecológico;	SatO ₂ saturación de oxígeno;
ECA ensayo clínico aleatorizado;	Se sensibilidad
EE estimador de efecto;	SG semanas de gestación;
EHE episodio de hospitalización evitado;	TD tasa de descuento;
EPC: enfermedad pulmonar crónica;	TV toda la vida;
Es especificidad	U servicio de urgencias;
ET estudio transversal;	UCI: unidad de cuidados intensivos;
F financiación por la industria farmacéutica;	Urg urgencias
FC frecuencia cardíaca;	VM ventilación mecánica;
FR frecuencia respiratoria;	VRS virus respiratorio sincitial;
GI grupo de intervención	X media;
GC grupo control	β coeficiente de regresión;
H hospital;	ρ coeficiente de correlación;
Hr horizonte;	± técnica diagnóstica utilizada de forma selectiva;
I cuidados intensivos;	€ euros;
Ing ingresados	£ libras;
IA incidencia acumulada;	\$ dólares
IC95% (p): intervalo de confianza del 95% (significación estadística);	
IRA infección respiratoria aguda	
ITU: infección urinaria;	
K kappa;	
Kp kappa ponderado;	
LBA lavado broncoalveolar;	

Anexo E-1.- Tabla simplificada de los trabajos sobre riesgo de bronquiolitis aguda.

Tipo de Población Autor año país	N	E	D	Medida de riesgo	Riesgo	IC 95% o Intervalo	Calidad. Comentarios
Riesgo de bronquiolitis							
Cunningham ⁴⁴ 1991 EEUU		H	CP				2/5 (a,d); No hay información sobre la clínica o diagnóstico de los ingresos.
Prematuros ≤32 SG (alta de UCIN)	156			Ingreso <2 años enfermedad respiratoria	36%		RR de ≤32 SG 14,58 (4,66 a 45,62)
Nacidos sanos	121			Ingreso <2 años enfermedad respiratoria	2,5%		
Wang ²⁹ 1997 Canadá	427	H	CP				3/5 (a,c,d); Seguimiento ambulatorio en un hospital de niños con cardiopatía o EPC entre 1993 y 1995;
Enfermedad pulmonar crónica <3 años				IRA baja por VRS	11%		Asociación entre títulos altos de anticuerpos frente a VRS y menor riesgo de IRA baja por VRS pero no de ingreso, ingreso por VRS o por IRA baja VRS-
				Ingreso por infección por VRS	6%		
Cardiopatía compleja <3 años				IRA baja por VRS	12%		
				Ingreso por infección por VRS	3%		
Shay ¹³ 1999 USA		P	Ec				3/5 (a,b,d); Datos de base de datos de ingresos de una muestra de hospitales
Población <1 año 1980				Tasa de ingreso por BA (CIE) anual	1,29%		Aumento de BA respecto a IRA bajas (22,2% a 47,4%) e ingresos totales (5,4% a 16,4%)
Población <1 año 1996				Tasa de ingreso por BA (CIE) anual	3,12%		
Bonillo-Perales ¹⁴ 2000 España		P	CR				2/5 (a,c); Almería
Nacidos 1997-2000	12895			Ingreso <2 años por BA	3,52%		
Prematuros	1303			Ingreso <2 años por BA	8,6%		
<32 sem	160			Ingreso <2 años por BA	10,6%		
32-35 sem	491			Ingreso <2 años por BA	7,9%		
Displasia broncopulmonar	19			Ingreso <2 años por BA	42,1%		
Cardiopatía con hiperaflujo	102			Ingreso <2 años por BA	9,8%		
Boyce ¹⁵ 2000 USA	248.952	P	CR				3/5 (a,c,e); Recién nacidos 1989-1993 (Medicaid)
Nacidos sin riesgo				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	3%		Revisión de códigos diagnósticos
Displasia broncopulmonar				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	38,8%		El 95% de los ingresos diagnóstico de BA
Cardiópatas				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	9,2%		
Prematuros <28 SG				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	7%		
Prematuros 29-33 SG				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	6,6%		
Prematuros 33-36 SG				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	5,7%		

Tipo de Población Autor año país	N	E	D	Medida de riesgo	Riesgo	IC 95% o Intervalo	Calidad. Comentarios
Riesgo de bronquiolitis							
Nacidos sin riesgo				Ingreso 2º año por BA o IRA VRS+	0,37%		
Displasia broncopulmonar				Ingreso 2º año por BA o IRA VRS+	7,3%		
Cardiópatas				Ingreso 2º año por BA o IRA VRS+	1,8%		
Prematuros <28 SG				Ingreso 2º año por BA o IRA VRS+	3%		
Prematuros 29-33 SG				Ingreso 2º año por BA o IRA VRS+	0,8%		
Prematuros 33-36 SG				Ingreso 2º año por BA o IRA VRS+	1%		
Carbonell-Estrany ³⁰ 2000 España Prematuros ≤32 SG (1998-1999)	680	H	CP	Ingreso por problema respiratorio Ingreso por infección VRS	20,2% 9%		3/5 (a,c,d); 25% etiología no determinada; Riesgo si se asume % VRS en el resto 13,4%
González García ¹⁶ 2000 España Nacidos 1991-1995	3.400	H	CR	Ingreso por BA (McConnochie)	1,79%	1,37 a 2,30%	3/5 (a, c, e);
Carbonell-Estrany ⁴³ 2001 España Prematuros ≤32 SG (1999-2000)	1206	H	CP	Ingreso por problema respiratorio Ingreso por infección VRS	20,7% 11,8%		3/5 (a,c,d); 10% etiología no determinada; Riesgo si se asume % VRS en el resto 13,1%
Eriksson ³¹ 2002 Suiza		P	CR				3/5 (a,c,d); Años 1987-1998
Nacidos sin factores de riesgo	46.231			Ingresos por infección por VRS		0,8 a 1,4%	Alternancia anual de epidemias de comienzo precoz e intensas con comienzo tardío y leves. Riesgo de epidemias leves vs intensas
Cardiópatas	390			Ingresos por infección por VRS		1,6 a 3,2%	
Prematuros 33-35 sem,	1461			Ingresos por infección por VRS		0,7 a 2,7%	
Prematuros <32 sem	633			Ingresos por infección por VRS		2,9 a 7%	
Enfermedad pulmonar crónica	244			Ingresos por infección por VRS		2,8 a 6,4%	
McCormick ³² 2002 Irlanda del Norte		H	CR				3/5 (a,c,d); Casos identificados de base de datos de microbiología
Altas de UCIN 1994-1999	2507			Ingreso por infección VRS	5,4%		
Altas ≤35 SG de UCIN	1249			Ingreso por infección VRS	6,4%		
Altas ≤32 SG de UCIN	762			Ingreso por infección VRS	7,3%		
Albernaz ¹⁷ 2003 Brasil Nacidos 1993	5304	P	CP	Ingreso <1año por BA (CIE)	2,1%		3/5 (a,b,e);
Liese ³³ 2003 Alemania Nacidos ≤35 SG 1998-1999	1.103	H	CP	Ingreso por IRA (epidemia) Ingreso por IRA por VRS (probable)	10,6% 5,2%		4/5 (a,b,d,e); Excluidos tratados con palivizumab

Tipo de Población Autor año país	N	E	D	Medida de riesgo	Riesgo	IC 95% o Intervalo	Calidad. Comentarios
Riesgo de bronquiolitis							
Nielsen ¹⁸ 2003 Dinamarca Población <2 años 1990-1994	24.924	H	CR	Ingreso <2 años por BA por VRS	1,9%		3/5 (a,b,c); Revisión de registros hospitalarios
MMWR ¹⁹ 2003 USA Indios o nativos de Alaska		P	Ec	Consultas <5 años por BA (CIE)	10,8%	10,7 a 11%	2/5 (a,b); Registro poblacional
Americanos				Ingresos <5 años por BA (CIE)	1,5%	1,5 a 1,8%	
				Consultas <5 años por BA (CIE)	4,2%	2,4 a 5,9%	
				Ingresos <5 años por BA (CIE)	1%	0,7 a 1,2%	
Pedersen ³⁴ 2003 Dinamarca Nacidos <28 SG o <1000 gr 1994-1995	240	H	CR	Ingreso <2 años por infección VRS	18%	13 a 23%	1/5 (c)
Vicente ³⁵ 2003 España Población <5 años	15.700	H	CR	Ingreso <5 años por IRA por VRS	0,62%		1/5 (b); Revisión de ingresos; Población de referencia <5 años (15.700)
				Ingreso <2 años por IRA por VRS	1,47%		
Duppenthaler ³⁶ 2004 Suiza Cardiopatía congénita hem.significativa	396	P	CP	Ingreso <1 año por IRA por VRS	2%	0,9 a 3,8	3/5 (a,c,d); Registro población nacidos 1997-2003;
				Ingreso 1-2 años por IRA por VRS	0,5%	0,1 a 1,8	
Sin cardiopatía hem.significativa	54.529			Ingreso <1 año por IRA por VRS	1,2%	1,1 a 1,3	
				Ingreso 1-2 años por IRA por VRS	0,2%	0,16 a 0,23	
Fjaerli ²⁰ 2004 Noruega Nacidos entre 1993-2000	58.179	H	CR	Ingreso <2 años por BA por VRS	1,4%		4/5 (a,b,c,e);
Prematuros	3.954			Ingreso <2 años por BA por VRS	1,6%		
S. Down	52			Ingreso <2 años por BA por VRS	15%		
Lacaze-Masmonteil 2004 Francia Nacidos <33 SG en 2000	2370	H	CP	Ingreso por IRA baja (epidemia)	15%		3/5 (a,c,d); Excluidos casos con palivizumab
				Ingreso por infección VRS (epidemia)	7,2%		
Law ²⁶ 2004 Canadá Nacidos 33-35 SG 2001-2003	1860	H	CP	Ingreso por IRA baja (epidemia)	7,6%		4/5 (a,c,d,e); Excluidos tratados con palivizumab
				Ingreso por IRA baja VRS+ (epidemia)	3,6%		
Broughton ²⁷ 2005 Reino Unido Prematuros <32 SG	126	H	CP	IRA baja VRS+ (ingresan 41%)	34,9%		2/5 (a,c); Síntomas de IRA baja (tos, sibilantes, taquipnea); No diferencias en % ingreso de casos VRS+ y VRS-
				IRA baja VRS- (ingresan 28%)	39,6%		

Tipo de Población Autor año país	N	E	D	Medida de riesgo	Riesgo	IC 95% o Intervalo	Calidad. Comentarios
Riesgo de bronquiolitis							
Heikkinen ³⁸ 2005 Finlandia		H	CR				3/5 (a,c,d);
Nacidos 1991-2000	35.811			Ingreso <2 años con infección por VRS	2,1%		
Enfermedad pulmonar crónica	25			Ingreso <2 años con infección por VRS	12%		
Prematuros <28 semanas	168			Ingreso <2 años con infección por VRS	7,1%		
Prematuros 29-32 semanas	498			Ingreso <2 años con infección por VRS	6,8%		
Prematuros 33-35 semanas	1133			Ingreso <2 años con infección por VRS	3,7%		
Nacidos >36 semanas	33.983			Ingreso <2 años con infección por VRS	1,9%		
Mansbach ²¹ 2005 USA Población <2 años 1992-2000	1,8 mill.	A	CR	Incidencia anual Urgencias por BA (CIE)	2,6%	2,2 a 3,1%	1/5 (e); Incidencia anual; Muestra aleatoria de visitas a urgencias, selección de BA;
Cilla ³⁹ 2006 España		H	CR				1/5 (a);
Nacidos 1996-2000 (Total)	13.986			Ingresos < 2años por infección VRS	2,5%		
Prematuros <33 SG	113			Ingresos < 2años por infección VRS	4,4%		
Prematuros 33-35 SG	333			Ingresos < 2años por infección VRS	7,8%		
Prematuros 36-37 SG	1362			Ingresos < 2años por infección VRS	2,9%		
Díez-Domingo ²² 2006 España Población <2 años (2001-2002)	83.205	P	CR	Incidencia anual ingreso <2 años por BA	1,12%		2/5 (a,c)
				Incidencia anual ingreso <1 años por BA	4%		
Doering ⁴⁰ 2006 Alemania y Austria Prematuros 29-35 SG	1158	H	CR	Ingreso por IRA	9,5%		2/5 (a, c); Casos de VRS comprobados o probables (diagnóstico de BA, apnea o sibilantes)
				Ingreso por infección VRS probable	4,9%		
Rietveld ⁴¹ 2006 Holanda	140.661	P	CR				4/5 (a,c,d,e)
Nacidos <1 año (<2 si DBP) 1996-1998				Ingreso <2 años por infección VRS	1,7%		
Prematuros ≤32 SG				Ingreso <2 años por infección VRS	8%		
Prematuros ≤32 SG con DBP				Ingreso <2 años por infección VRS	10,4%		
Prematuros ≤32 SG sin DBP				Ingreso <2 años por infección VRS	7,5%		
Sangare ⁴² 2006 USA Nacidos en 1999-2003		P	CR	Ingreso <1 año por infección VRS (CIE)	1,71%	1,69 a 1,72%	2/5 (a,c)
Bloemers ²⁸ 2007 Holanda S. Down	206+241	A	CR+CP	Ingreso <2 años por IRA baja VRS+	9,9%		2/5 (a,c);

Tipo de Población Autor año país	N	E	D	Medida de riesgo	Riesgo	IC 95% o Intervalo	Calidad. Comentarios
Riesgo de bronquiolitis							
Carrol ²³ 2007 USA Recién nacidos sin riesgo	101.245	P	CR	Consultas <1 año por BA (CIE)	20%	8,3 a 12,4%	2/5: (c,e); Recién nacidos (Medicaid) sin factores de riesgo (sin palivizumab)
				Ingreso >3 días <1año por BA (CIE)	2,26%		
Mansbach ²⁴ 2007 USA Población <2 años 1993-2004	8,7 mill.	A	T	Incidencia anual Consultas por BA (CIE)	10,3%		2/5 (a,b); Incidencia anual; Muestra aleatoria de consultas, selección de BA;
Yorita ²⁵ 2007 USA (Hawai) Población <5 años 1997-2004		P	Ec	Incidencia anual <1 año BA (CIE)	1,51%		0/5; Población <5 años; Revisión de códigos diagnósticos CIE. No se aclara si los porcentajes de BA e infecciones por VRS están solapados.
				Incidencia anual <1 año Infección VRS	0,98%		
				Incidencia anual <5 años BA (CIE)	0,38%		
				Incidencia anual <5 año Infección VRS	0,27%		

Anexo E-2.- Tabla simplificada de los trabajos sobre factores de riesgo de bronquiolitis aguda.

Comparación Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de BA									
Spencer ⁴⁵ 1996 Reino Unido	307/612	H	CC						
Nivel económico bajo (IV y V)				Ingreso <1 año por BA (clínica)		OR	1,67	1,25 a 2,24	2/5 (a,b); Casos ingresados; Controles de registro poblacional no ingresados
Boyce ¹⁵ 2000 EEUU	248.952	P	CR						3/5 (a,c,e); Recién nacidos 1989-1993 (Medicaid)
Cardiópatas				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	3%	RRa	2,8	2,3 a 3,3	
Displasia BP				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	3%	RRa	10,7	8,4 a 13,6	
Prematuros <28 semanas				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	3%	RRa	2,4	1,8 a 3,3	
Prematuros 29-33 semanas				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	3%	RRa	2,2	1,8 a 2,7	
Prematuros 33-36 semanas				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	3%	RRa	1,8	1,6 a 2,1	
≥1 hermano				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	3%	RRa	1,4	1,3 a 1,5	
Sexo masculino				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	3%	RRa	1,3	1,2 a 1,4	
Raza blanca				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	3%	RRa	1,3	1,2 a 1,4	
Medio rural				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	3%	RRa	1,3	1,2 a 1,4	
Tabaco materno				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	3%	RRa	1,3	1,2 a 1,4	
Educación materna <12 años				Ingreso <1 año por BA o IRA VRS+	3%	RRa	1,2	1,1 a 1,3	
Carbonell-Estrany ³⁰ 2000 España	680	H	CP						3/5 (a,c,d); Prematuros ≤32 SG; 25% etiología no determinada; Excluidos casos sin VRS determinado
Edad gestacional (semanas)				Ingreso por infección VRS	9%*	ORa	0,85	0,72 a 0,99	
Enfermedad pulmonar crónica				Ingreso por infección VRS	9%*	ORa	3,1	1,22 a 7,91	
Hermanos escolarizados				Ingreso por infección VRS	9%*	ORa	1,86	1,01 a 3,4	
Pardo-Crespo ⁴⁶ 2000 España	392/493	H	CC						2/5 (b,e); Casos ingresados; Controles: selección de nacidos en el mismo periodo.
Fuma la madre				Ingreso <2 años por BA (CIE)		ORa	1,71	0,80 a 3,69	
Fuma la madre >19 cigarrillos				Ingreso <2 años por BA (CIE)		ORa	2,70	1,00 a 7,31	
Carbonell-Estrany ⁴³ 2001 España	1206	H	CP						3/5 (a,c,d); Prematuros ≤32 SG; 10% etiología no determinada; Excluidos casos sin VRS determinado
Edad gestacional (semanas)				Ingreso por infección VRS	11,8%*	ORa	0,87	0,77 a 0,97	
Edad >3 meses a inicio epidemia				Ingreso por infección VRS	11,8%*	ORa	0,44	0,25 a 0,77	

Comparación Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de BA									
Hermanos escolarizados				Ingreso por infección VRS	11,8%*	ORa	1,64	1,05 a 2,55	
Exposición tabaco				Ingreso por infección VRS	11,8%*	ORa	1,63	1,05 a 2,56	
Eriksson ³¹ 2002 Suiza		P	CR						3/5 (a,c,d); Años 1987-1998; Subcohorte sin factores de riesgo
Hermanos mayores	46.231			Ingresos por infección por VRS	1,1%	OR	2,42	2,08 a 2,81	
Albernaz ¹⁷ 2003 Brasil	655/655	P	CC						3/5 (a,b,e); Recién nacidos en 1993;
Sexo masculino vs femenino				Ingreso primer año por BA (CIE)	2,1%*	OR	1,28	0,87 a 1,87	
Renta ≤1 vs >3 salario mínimo				Ingreso primer año por BA (CIE)	2,1%*	OR	2,35	1,31 a 3,21	
Renta 1,1-3 vs >3 salario mínimo				Ingreso primer año por BA (CIE)	2,1%*	OR	1,93	3,16 a 4,21	
Edad gestacional <37 sg vs ≥37				Ingreso primer año por BA (CIE)	2,1%*	OR	1,80	1,04 a 3,11	
Tabaco materno:				Ingreso primer año por BA (CIE)	2,1%*	OR	1,57	1,01 a 2,43	
Lactancia <1 mes:				Ingreso primer año por BA (CIE)	2,1%*	OR	3,28	2,01 a 5,35	
Cano Fernández ⁴⁷ 2003 España	123/327	H	CC						1/5 (a); Casos ingreso por BA; Controles ingresos por causa no respiratoria;
Madre fumadora en embarazo				Ingreso <2 años por BA		ORa	3,27	1,39 a 7,71	
Liese ³³ 2003 Alemania	1.103	H	CP						4/5 (a,b,d,e); Nacidos ≤35 SG 1998-1999; Excluidos tratados con palivizumab
Varón				Ingreso por IRA por VRS (probable)	5,2%*	ORa	8,7	2,6 a 29,1	
Displasia broncopulmonar				Ingreso por IRA por VRS (probable)	5,2%*	ORa	3,99	1,4 a 11,2	
Hermanos en guardería				Ingreso por IRA por VRS (probable)	5,2%*	ORa	3,9	1,9 a 8,3	
Alta RN octubre a diciembre				Ingreso por IRA por VRS (probable)	5,2%*	ORa	2,1	0,99 a 4,4	
Nielsen ¹⁸ 2003 Dinamarca	6260	H	CC						3/5 (a,b,c); Población <2 años 1990-1994; Casos (1252) ingresados por infección por VRS (IFD); Controles 5 poblacionales por caso; Revisión de registros hospitalarios
Prematuros ≤32 SG vs >40				Ingreso <2 años por infección VRS	1,9%*	ORa	3,88	2,74 a 7,75	Diferencia de edad con hermano mayor
Prematuros 33–35 SG vs >40				Ingreso <2 años por infección VRS	1,9%*	ORa	1,73	1,20 a 2,82	Análisis de anticuerpos maternos a VRS limitado a casos y controles <3 meses.
Prematuros 35–37 SG vs >40				Ingreso <2 años por infección VRS	1,9%*	ORa	1,43	1,10 a 1,97	
Nacidos 37–39 sem vs >40				Ingreso <2 años por infección VRS	1,9%*	ORa	1,18	1,00 a 1,40	
Peso RN <3 kg vs >4 kg				Ingreso <2 años por infección VRS	1,9%*	ORa	1,42	1,10 a 1,98	

Comparación Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de BA									
Diferencia edad 1 ^{er} hermano 0-2 años (vs no hermanos)				Ingreso <2 años por infección VRS	1,9%*	ORa	1,76	1,45 a 2,32	
Diferencia edad 2-4 años				Ingreso <2 años por infección VRS	1,9%*	ORa	1,64	1,40 a 2,07	
Diferencia edad >4 años:				Ingreso <2 años por infección VRS	1,9%*	ORa	1,23	1,01 a 1,56	
Tabaquismo materno embarazo				Ingreso <2 años por infección VRS	1,9%*	ORa	1,56	1,32 a 1,98	
Ac VRS madre <210 (vs >330)				Ingreso <2 años por infección VRS	1,9%*	ORa	1,22	0,78 a 2,22	
Ac VRS madre 210-275				Ingreso <2 años por infección VRS	1,9%*	ORa	1,68	1,08 a 2,74	
Ac VRS madre 275-330				Ingreso <2 años por infección VRS	1,9%*	ORa	1,75	1,22 a 2,85	
Pedersen³⁴ 2003 Dinamarca	240	H	CR						1/5 (c); Nacidos <28 SG o <1000 gr 1994-1995; Escasa potencia del estudio. Grupo de alto riesgo basal
Enfermedad pulmonar crónica				Ingreso <2 años por infección VRS	16%	OR	2,2	0,94 a 5,26	
Alta neonatal agosto a octubre				Ingreso <2 años por infección VRS		OR	2,0	1 a 3,9	
Figueras-Aloy⁴⁸ 2004 España	186/371	H	CC						4/5 (a,b,c,e); Prematuros 33-35 SG dados de alta con <6 meses al inicio epidemia 2002-2003; Excluidos casos con palivizumab y otros factores de riesgo.
Edad ≤10 sem al inicio estación				Ingresos por IRA baja por VRS		ORa	3,95	2,65 a 5,90	
Lactancia materna ≤2 meses				Ingresos por IRA baja por VRS		ORa	3,26	1,96 a 5,42	
Hermanos en edad escolar				Ingresos por IRA baja por VRS		ORa	2,85	1,88 a 4,33	
Residentes/visitantes en casa ≥4				Ingresos por IRA baja por VRS		ORa	1,91	1,19 a 3,07	
Sibilantes en la familia				Ingresos por IRA baja por VRS		ORa	1,90	1,19 a 3,01	
Boyce⁴⁹ 2004 EEUU	280/560	A	CC						3/5 (a,b,e); Casos <2 años ingresados por BA o por IRA VRS+; 2 controles aleatorio por caso; Diagnósticos basados en códigos CIE Dudas sobre la validez de los diagnósticos (antecedente de asma)
Raza blanca				Ingreso por BA o IRA por VRS		ORa	0,7	0,5 a 1,2	
Hermanos				Ingreso por BA o IRA por VRS		ORa	1,5	1,1 a 2,1	
Guardería				Ingreso por BA o IRA por VRS		ORa	1,4	0,9 a 2,1	
Exposición tabaco				Ingreso por BA o IRA por VRS		ORa	1,6	1,1 a 2,4	
Prematuridad <36 SG				Ingreso por BA o IRA por VRS		ORa	4,3	2,4 a 7,8	
Bajo peso <2500g				Ingreso por BA o IRA por VRS		ORa	4,0	2,4 a 6,7	
Displasia broncopulmonar				Ingreso por BA o IRA por VRS		ORa	22,4	1,2 a 406,2	
Cardiopatía				Ingreso por BA o IRA por VRS		ORa	2,3	1,1 a 4,9	

Comparación Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de BA									
Asma				Ingreso por BA o IRA por VRS		ORa	32,8	7,9 a 136,5	
Otras condiciones médicas				Ingreso por BA o IRA por VRS		ORa	2,6	1,8 a 3,7	
Retraso en vacunación				Ingreso por BA o IRA por VRS		ORa	2,7	1,6 a 4,7	
Duppenthaler³⁶ 2004 Suiza	54.925	P	CP						
Cardiopatía hem.significativa	396			Ingreso <1 año por IRA por VRS	1,2%	RR	1,6	0,8 a 3,2	3/5 (a,c,d); Cohorte no expuesta: nacidos sin cardiopatía o con cardiopatía hemodinámicamente no significativa
				Ingreso 1-2 años por IRA por VRS	0,2%	RR	2,7	0,7 a 9,7	
Goetghebuer⁵⁰ 2004 Reino Unido	140/356	H	CC						3/5 (b,d,e)
Asma materno				Ingreso <1 año por IRA baja		ORa	1,90	0,99 a 3,65	Cuestionario a casos y 2 controles por caso obtenidos de base de datos hospitalaria, con bajo porcentaje de respuestas (59% de casos y 53% de controles)
Ingreso neonatal				Ingreso <1 año por IRA baja		ORa	3,11	1,65 a 5,85	
Lactancia materna				Ingreso <1 año por IRA baja		ORa	0,54	0,33 a 0,89	
Orden nacimiento 1º vs otro				Ingreso <1 año por IRA baja		ORa	0,35	0,20 a 0,60	
Niño asmático				Ingreso <1 año por IRA baja		ORa	3,77	1,87 a 7,58	
Eccema en niño				Ingreso <1 año por IRA baja		ORa	3,74	1,25 a 11,2	
Lacaze-Masmonteil³⁷ 2004 Francia	2370	H	CP						3/5 (a,c,d); Nacidos <33 SG en 2000; Excluidos casos con palivizumab
Embarazo sencillo vs múltiple				Ingreso por IRA baja (epidemia)	15%*	ORa	1,5	1,1 a 2	
Prematuro <31 SG				Ingreso por IRA baja (epidemia)	15%*	ORa	1,6	1,3 a 2	
Hermanos en casa				Ingreso por IRA baja (epidemia)	15%*	ORa	1,8	1,4 a 2,3	
Retardo crecimiento intrauterino				Ingreso por IRA baja (epidemia)	15%*	ORa	1,7	1,2 a 2,5	
Familia monoparental (madre)				Ingreso por IRA baja (epidemia)	15%*	ORa	1,8	1,3 a 2,7	
Law²⁶ 2004 Canadá	1860	H	CP						4/5 (a,c,d,e); Nacidos 33-35 SG 2001-2003; Excluidos tratados con palivizumab
Asistencia guardería				Ingreso por IRA baja VRS+		ORa	12,32	2,56 a 59,34	
Nacimiento noviembre a enero				Ingreso por IRA baja VRS+		ORa	4,89	2,57 a 9,29	
Hermanos preescolares				Ingreso por IRA baja VRS+		ORa	2,76	1,51 a 5,03	
Peso al nacimiento <P10				Ingreso por IRA baja VRS+		ORa	2,19	1,14 a 4,22	
Sexo masculino				Ingreso por IRA baja VRS+		ORa	1,91	1,10 a 3,31	

Comparación Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de BA									
>2 fumadores en domicilio				Ingreso por IRA baja VRS+		ORa	1,87	1,07 a 3,26	
>5 personas en domicilio				Ingreso por IRA baja VRS+		ORa	1,79	1,02 a 3,16	
Historia de familiar de eczema				Ingreso por IRA baja VRS+		ORa	0,42	0,18 a 0,99	
Hekkinen ³⁸ 2005 Finlandia	35.811	H	CR						3/5 (a,c,d); Nacidos 1991-2000
Enfermedad pulmonar crónica				Ingreso <2 años infección por VRS	2,1%*	RR	6,3	2,2 a 18,2	
Prematuro <32 SG sin EPC				Ingreso <2 años infección por VRS	2,1%*	RR	3,6	2,7 a 4,8	
Prematuro 33-35 SG				Ingreso <2 años infección por VRS	2,1%*	RR	1,9	1,4 a 2,6	
Broughton ²⁷ 2005 Reino Unido	126	H	CP						2/5 (a,c); Prematuros <32 SG
Madre fumadora en embarazo				IRA baja VRS+	35%*	OR	4,85	1,61 a 14,58	
Hermanos escolarizados (nº)				IRA baja VRS+	35%*	OR	1,54	1,03 a 2,06	
Lapeña ⁵¹ 2005 España		H	CC						3/5 (a,b,d); 82 sem con BA (casos); 92 sem sin BA (controles); 221 BA; Correlación inversa
Humedad absoluta				Semanas con vs sin BA		ORa	0,68	0,55 a 0,83	
Temperatura basal				Semanas con vs sin BA		ORa	0,85	0,78 a 0,94	
Mansbach ²¹ 2005 USA	100/100	A	CC						1/5 (e); Población <2 años 1992-2000; Muestra aleatoria de visitas a urgencias, selección de BA;
Sexo masculino				Consultas a urgencias por BA (CIE)	2,6%	ORa	1,3	1,04 a 1,7	
Raza negra vs blanca						ORa	1,1	0,8 a 1,4	
Raza otras vs blanca						ORa	1,4	0,8 a 2,4	
Etnia hispano vs no hispana						ORa	1,7	1,2 a 2,2	
Etnia mestizo vs no hispana						ORa	0,9	0,6 a 1,3	
Reeve ⁵² 2006 Australia	271/542	H	CC						3/5 (a,b,e); Controles: nacidos en el mismo centro y época.
Peso al nacer 2000–2499				Ingreso <3 años por IRA baja VRS+		ORa	2,3	1,3 a 4,0	
Peso al nacer <2000				Ingreso <3 años por IRA baja VRS+		ORa	3,1	1,7 a 5,6	
Hijo previo				Ingreso <3 años por IRA baja VRS+		ORa	1,6	1,2 a 2,2	
Madre soltera				Ingreso <3 años por IRA baja VRS+		ORa	1,6	1,1 a 2,2	

Comparación Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de BA									
Broughton ⁵³ 2006 Reino Unido	15/24	H	CC						2/5 (a,d); Prematuros <32 SG; Casos IRA baja VRS+ (15); Controles IRA baja VRS- (15) o sin IRA (9)
Resistencia pulmonar alta (36 sem edad postconcepcional)				IRA baja VRS+		ORa	1,3	1,10 a 1,50	
Cilla ³⁹ 2006 España	13.986	H	CR						1/5 (a); Recién nacidos 1996-2000; Datos de exposición en no ingresados extraído de instituto de estadística. Análisis en una submuestra de riesgo asociado a exposición a tabaco no valorable.
Cardiopatía hemod. inestable				Ingresos < 2años por infección VRS	2,5%*	ORa	12,77	3,89 a 41,89	
Madre < 25 a				Ingresos < 2años por infección VRS	2,5%*	ORa	2,28	1,60 a 3,23	
Rural-suburbano/ Urbano:				Ingresos < 2años por infección VRS	2,5%*	ORa	1,32	1,05 a 1,65	
Peso nacimiento <2500 g				Ingresos < 2años por infección VRS	2,5%*	ORa	2,24	1,53 a 3,28	
Nacimiento 2º semestre				Ingresos < 2años por infección VRS	2,5%*	ORa	2,09	1,66 a 2,62	
Edad gestacional <37 sem				Ingresos < 2años por infección VRS	2,5%*	ORa	1,61	1,07 a 2,42	
Doering ⁴⁰ 2006 Alemania y Austria	1158	H	CR						2/5 (a,c); Prematuros 29-35 SG
Problemas neurológicos				Ingreso por infección VRS probable	4,9%*	ORa	3,6	1,3 a 9,9	
Varón				Ingreso por infección VRS probable	4,9%*	ORa	2,8	16 a 5,5	
Hermanos mayores				Ingreso por infección VRS probable	4,9%*	ORa	1,7	1,0 a 3,2	
Alta entre octubre a noviembre				Ingreso por infección VRS probable	4,9%*	ORa	1,7	0,9 a 3,1	
Karr ⁵⁴ 2006 USA	18.595	H	CC						2/5 (a,c); Casos ingresados por BA (CIE); los controles son los casos en días diferentes a los previos al ingreso.
Polución ambiental a 1-2 días				Ingreso por BA (CIE)		OR	0,96	0,94 a 0,99	
Polución ambiental a 3-5 días				Ingreso por BA (CIE)		OR	0,98	0,96 a 1,00	
Polución ambiental a 6-8 días				Ingreso por BA (CIE)		OR	0,96	0,93 a 0,98	
Rietveld ⁴¹ 2006 Holanda	140.661	P	CR						4/5 (a,c,d,e); Nacidos <1 año (<2 si DBP) 1996-1998; Patrón mensual de infección VRS (octubre-abril): considerada variable continua; no se presentan detalles Modelo predictivo: área bajo la curva: 0,80; para edad gestacional <33 y <37 sem: 0,75 y 0,80 respectivamente; Modelo no validado
Sexo masculino				Ingreso <2 años por infección VRS	1,7%	ORa	1,4	1,3 a 1,5	
Prematuro ≤28 SG (vs ≥37 SG)				Ingreso <2 años por infección VRS	1,7%	ORa	3,2	2,1 a 4,8	
Prematuro 29–32 SG				Ingreso <2 años por infección VRS	1,7%	ORa	2,8	2,1 a 3,8	
Prematuro 33–34 SG				Ingreso <2 años por infección VRS	1,7%	ORa	2,3	1,8 a 3,0	
Prematuro 35–36 SG				Ingreso <2 años por infección VRS	1,7%	ORa	1,6	1,3 a 1,9	
Peso nacer ≤2.500 (vs >3.000gr)				Ingreso <2 años por infección VRS	1,7%	ORa	1,7	1,5 a 2,0	

Comparación Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de BA									
Peso nacer 2.501–3000:				Ingreso <2 años por infección VRS	1,7%	ORa	1,3	1,1 a 1,4	
Displasia broncopulmonar (DBP)				Ingreso <2 años por infección VRS	1,7%	ORa	2,2	-	
Edad (meses) sin DBP				Ingreso <2 años por infección VRS	1,7%	ORa	0,8	0,8 a 0,8	
Edad (meses) con BPD				Ingreso <2 años por infección VRS	1,7%	ORa	0,9	0,9 a 1,0	
Sangare⁴² 2006 USA		P	CR						2/5 (a,c); Nacidos en 1999-2003 en California;
Raza afroamericanos (vs blancos no hispanos)				Ingreso <1 año infección VRS (CIE)	1,71%	RR	1,22	1,17 a 1,27	Medical (variante de Medicaid); análisis del efecto de la aseguradora por razas
Raza hispanos				Ingreso <1 año infección VRS (CIE)	1,71%	RR	1,15	1,13 a 1,18	resultados parecidos. Esta variable sugiere influencia de nivel socioeconómico o diferencias asistenciales.
Raza nativos o indios de Alaska				Ingreso <1 año infección VRS (CIE)	1,71%	RR	0,62	0,52 a 0,74	
Raza asiáticos/islas del Pacífico				Ingreso <1 año infección VRS (CIE)	1,71%	RR	0,43	0,41 a 0,45	
Aseguradora MediCal vs otras				Ingreso <1 año infección VRS (CIE)	1,71%	RR	2,03	1,99 a 2,06	
Bloemers²⁸ 2007 Holanda	241/276	A	CP						2/5 (a,c); IA en S. Down (9,9%); No control multivariante de otros factores (cardiopatía, prematuridad)
S. Down				Ingreso por IRA baja por VRS	0,7%	OR	8,99	5,11 a 15,81	
Carrol²³ 2007 USA	101.245	P	CR						2/5: (c,e); Recién nacidos (Medicaid) sin factores de riesgo (sin palivizumab)
Madres fumadoras y asmáticas				Consultas <1 año por BA (CIE)	20%*	ORa	1,47	1,36 a 1,59	Riesgo de ingreso no detallado; Riesgo de ingreso >3 días 2,26%; Factores de riesgo de ingreso >3 días similares
				Ingreso <1año por BA (CIE)		ORa	1,71	1,48 a 1,97	
Madres asmáticas				Consultas <1 año por BA (CIE)	20%*	ORa	1,39	1,30 a 1,48	
				Ingreso <1año por BA (CIE)		ORa	1,74	1,55 a 1,96	
Madres fumadoras				Consultas <1 año por BA (CIE)	20%*	ORa	1,14	1,10 a 1,18	
				Ingreso <1año por BA (CIE)		ORa	1,28	1,20 a 1,36	
Karr⁵⁵ 2007 USA	188.067	H	CC						3/5 (a,b,c); Nacidos 1995-2000; Casos 18595; 10 controles por caso
Partículas <2,5 µm (10 µg/m ³)				Ingreso por BA (CIE)		OR	1,09	1,04 a 1,14	
Rossi⁵⁶ 2007 Italia	145/292	U	CC						2/5 (a,e); Casos IRA baja VRS+ que ingresan; Controles: IRA baja VRS- de urgencias que no ingresan
Edad inicio epidemia 6-11 meses (vs >12 meses)				Ingreso <3 años por IRA baja VRS+		ORa	2,47	0,88 a 6,93	
Edad 3-5 meses				Ingreso <3 años por IRA baja VRS+		ORa	4,15	1,51 a 11,45	
Edad <3 meses				Ingreso <3 años por IRA baja VRS+		ORa	8,46	3,09 a 23,19	

Comparación Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de BA									
Peso al nacer 1.500-2.499 gr (vs >2.500 gr)				Ingreso <3 años por IRA baja VRS+		ORa	2,43	1,29 a 4,60	
Peso al nacer <1.500 gr				Ingreso <3 años por IRA baja VRS+		ORa	7,70	1,29 a 45,91	
Orden de hijos 2º o más				Ingreso <3 años por IRA baja VRS+		ORa	1,92	1,21 a 3,09	
Figueras-Aloy⁵⁷ 2008 España	5441	H	CC						4/5 (a,b,c,e); Prematuros 33-35 SG dados de alta con <6 meses al inicio epidemias 2005-2007; Excluidos casos con otros factores de riesgo.
Edad ≤10 sem a inicio estación				Ingresos por IRA baja por VRS	3,7%*	ORa	2,99	2,23 a 4,01	
Hermanos escolares o guardería				Ingresos por IRA baja por VRS	3,7%*	ORa	2,04	1,53 a 2,74	
Tabaco durante embarazo				Ingresos por IRA baja por VRS	3,7%*	ORa	1,61	1,16 a 2,25	
Sampalis⁵⁸ 2008 Canadá/España	1860	H	CP						4/5 (a,c,d,e); Modelo predictivo de ingreso por IRA baja por VRS en prematuros de 33-35 SG ≤6 meses al inicio estación; Diseño en cohorte PICNIC (1860), validación en Cohorte FLIP (186) Puntuación máxima 100; riesgo bajo 0-48, moderado 49-64 y alto 65-100 Validez predictiva: en muestra de derivación: Se 68,2%; Es 71,9%; Curva ROC: 0,76 (0,70 a 0,82); en muestra de validación: Se 61,3% (54,3 a 68,3); Es 65,8% (60,9 a 70,6); Curva ROC: 0,70 (0,65 a 0,74).
Pequeño para edad gestacional (12 puntos)				Ingreso epidemia 1ª IRA baja VRS+		β	0,797		
Sexo masculino (11 p.)				Ingreso epidemia 1ª IRA baja VRS+		β	0,700		
Nacido estación VRS (25 p.)				Ingreso epidemia 1ª IRA baja VRS+		β	1,598		
No eccema en familia (12 p.)				Ingreso epidemia 1ª IRA baja VRS+		β	0,797		
Guardería niño/ hermano (17 p.)				Ingreso epidemia 1ª IRA baja VRS+		β	1,067		
>5 residentes en casa (13 p.)				Ingreso epidemia 1ª IRA baja VRS+		β	0,798		
>1 fumador en casa (10 p.)				Ingreso epidemia 1ª IRA baja VRS+		β	0,657		

Anexo E-3.- Tabla simplificada de evidencias de los trabajos sobre perfil etiológico de la bronquiolitis aguda.

Tipo de pacientes Autor año	N	E	D	Patrón de referencia	VRS*	Otros virus	Calidad. Comentarios
Perfil etiológico de la bronquiolitis aguda							
Adcock 1997 BA <2 años	200	H	CP	EIA (VRS) ± IFD (varios)	60%	Otros virus 6,8% (influenza, adenovirus y parainfluenza)	3/5(a,c,d); IFD sólo a los EIA VRS-
Andréoletti 2000 BA (lactantes)	84	H	CP	IFD (varios) + PCR (picornavirus y adenovirus)	53,6%	Adenovirus 13,1%; Rinovirus 9,5; Enterovirus 8,3%; Coinfección 21%	2/5(b,d)
Brouard 2000 BA <2 años	202	H	CP	IFD + Cultivo vírico + PCR (VRS, adenovirus, parainfluenza A y rinovirus)	56,9%	Rinovirus 13%, Adenovirus 5%, Parainfluenza A 4% e Influenza A 4%; Coinfección 27%	2/5(b,d)
Reina 2002 BA <3 años	6072	U	CR	EIA VRS ± EIA influenza A ± cultivos viral o Shell vial	27,1%	Influenza 10,9%, parainfluenza 7,3% y adenovirus 5,1%	3/5(b,c,d); VRS e influenza: predominio diciembre-marzo (antes VRS); Parainfluenza: mayo a septiembre; Adenovirus: todo el año
Weigl 2003 IRA baja <2 años	700	H	CC	PCR (VRS, influenza, parainfluenza, adenovirus, enterovirus y bacterias atípicas)	31%		4/5(a,b,c,e); Estudio de PCR en 700 de 1316 incluidos
García García 2004 IRA <2 años	200	H	ET	IFD (varios) + PCR (VRS, MPV influenza, parainfluenza y adenovirus)	36,5%	Adenovirus 14%, MPV 9%, Influenza 5,5%	3/5(a,b,c); Sólo 38,8% de bronquiolitis
Martínez-Baylach 2004 BA <1 año	165	U	CR	IFD (varios)+ cultivo viral + Inmuno cromatografía VRS	67%	Influenza A 6,6%, Adenovirus 1,8%	3/5(a,b,d); Sólo estudio 165/229; VRS baja con la edad <4 meses 73%; 4-8 meses 68%; 8-12 meses 48% (Influenza aumenta con la edad)
Werno 2004 BA <5 años	75	H	CC	PCR para MPVh		MPV 5,3%	2/5(a,b); Casos: BA ingresados; Controles: neumonías de urgencias (MPV 2,7%)
Williams 2004 BA <2 años	136	A	CP	Cultivo viral ± PCR (VRS, influenza, parainfluenza y MPV)	49,3%	MPV 21,3%; Adenovirus 12,5%	2/5(b,c); Casos detectados en una cohorte ambulatoria (1127 IRA baja; 61% estudio viral)
Bouscambert-Duchamp 2005 BA (lactantes)	94	H	CP	IFD (varios) + Cultivo vírico + PCR (MPV, rinovirus, enterovirus)	51%	Rinovirus 31%; MPV 9%; Parainfluenza 4,5%; Enterovirus no tipables 3%; Influenza A (1,5%).	2/5(a,b)
Pitrez 2005 BA <6 meses	45	H	CP	IFD (varios) + PCR (rinovirus)	73,3%	Rinovirus 13,3%, adenovirus 4,4%, influenza 2,2%; Coinfección 15,5%	1/5(b)
Semple 2005 BA <2 años	196	H	CR	PCR (VRS y MPV)	89%	MPV 19%; Coinfección 17%; Mayor en UCI (72% vs 10%)	3/5(a,c,d); Sospecha sesgo de selección
García García 2006 IRA <2 años	749	H	CP	IFD (varios)+PCR (VRS, influenza, parainfluenza, adenovirus y MPV)	50,3%	MPV 9,2%, adenovirus 7,9%, influenza 3,3%, enterovirus 1,3%, parainfluenza 0,7%; 11% coinfección	3/5(a, c, d)

Tipo de pacientes Autor año	N	E	D	Patrón de referencia	VRS*	Otros virus	Calidad. Comentarios
Perfil etiológico de la bronquiolitis aguda							
García García 2006 IRA <2 años	1322	H	CP	IFD (varios)+PCR (VRS, influenza, parainfluenza, adenovirus, rinovirus, MPV, coronavirus, enterovirus)	45,3%	MPV 5,5%, adenovirus 3,9%, influenza 1,2%, parainfluenza 0,5%	3/5(a, c, d)
Jacques 2006 BA <3 años	192	H	CP	IFD (varios) + cultivo celular +PCR (MPV, rinovirus y enterovirus)	30%	Rinovirus 21%, enterovirus 9%, influenza A 6% y MPV 4%; Coinfecciones 21%	3/5(b,c,d)
Wolf 2006 IRA baja <5 años	516	H	CP	IFD (VRS e influenza) + PCR (MPV)	20%	Influenza A 15%, MPV 13%, parainfluenza 7% y adenovirus 2%	3/5(a,b,c)
Boivin 2007 BA en tratados con palivizumab	36	HA	CP	Cultivo vírico + PCR (influenza, VRS y MPV)	22,2%	Otros virus 22,2% (no especificados)	3/5(b,c,d); En el conjunto de IRA (no BA) padecidas: 1º VRS; 2º parainfluenza y 3º MPV
Campanini 2007 IRA alta o baja <1 año	253	H	CP	IFD, cultivo viral y PCR (VRS y otros virus); RNA VRS (carga viral)	24,9%	Rinovirus 16,6%, Coronavirus 5,1%, MPV 3,5%, Parainfluenza 3,5%, Influenza 2,7%, Adenovirus 2,7%; Coinfecciones o secuenciales 20%	1/5(d); Infecciones secuenciales 4,7%, Coinfecciones 7,5% y coinfecciones secuenciales 7,5%
García García 2007 IRA <14 años	301	H	ET	PCR (VRS-A y B, adenovirus, influenza, parainfluenza, rinovirus, MPV, bocavirus)	30%	Rinovirus 25%, Bocavirus 17,1%, Otros 4,2%	3/5(a,b,c); Sólo 21,2% de bronquiolitis
Manoha 2007 IRA <3 años	931	U	CP	IFD (varios) + PCR (MPV y rinovirus)	28,5%	Rinovirus 18,3%, MPV 6%	4/5(b,c,d,e)
Corsello 2008 BA <1 año	164 101	H	CP	IFD (varios) + (cultivo vírico o EIA VRS)	44%	Otros virus 8,5%	3/5(b,c,d); 164 IRA baja, de ellas 101 bronquiolitis
Durani 2008 IRA <3 años	197	U	CP	EIA VRS ± cultivo vírico	64%	Influenza A 17%, otros virus (adenovirus, rinovirus, CMV) 4%	3/5(d,e)
Mansbach 2008 BA <2 años	277	U	CP	PCR (VRS, MPV, rinovirus, influenza A y B)	64%	Rinovirus 16%, MPV 9%, influenza A 6%; Coinfecciones 9%;	4/5(a,b,c,d)
Myers 2008 BA <5 años	41	H	ET	EIA VRS + cultivo viral + PCR	49%		2/5(a,c); Estudio virológico incompleto
Richard 2008 BA <1 año	180	H	CC	Cultivo viral + PCR (VRS; influenza, parainfluenza, coronavirus, MPV, rinovirus)	72,2%	Rinovirus 21,8%, parainfluenza 7,2%, MPV 5,6%, coronavirus 3,9%, influenza 3,3%. Coinfección 24,4%	2/5(a,e); Casos BA ingresados en UCI; Controles: BA ingresados en unidad corta estancia

* En negrita los porcentajes de trabajos con muestras representativas de las BA.

Anexo E-4.- Tabla simplificada de evidencias sobre patrones clínicos asociados al perfil etiológico de la bronquiolitis aguda.

Tipo de comparación Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Adcock 1997	200	H	CP						3/5(a,c,d); BA <24 meses; Los casos con estudio microbiológico (160) tenían menor edad, más oxigenoterapia y más FR
VRS+ vs VRS-	96/64			Frecuencia respiratoria (media)	48	DM	12	(p= 0,007)	
				Oxigenoterapia	28%	DP	22%	(p=0,005)	Estiman el ahorro relacionado con la reducción de 1 día de antibióticos en relación al coste del EIA para VRS: Hacer la prueba a los que se prescribe antibiótico apenas aumenta el coste
				Rx tórax patológica	51%	DP	-28%	(p=0,001)	
				Días de antibióticos (mediana)	3	DM	-1	(p=0,04)	
Andréoletti 2000	84	H	CP						2/5(b,d); BA (lactantes)
Coinfección vs monoinfección	18/66			Estancia hospitalaria (días)	5,04	DM	1,18	ns	
Brouard 2000	202	H	CP						2/5(b,d); BA <2 años
Coinfección vs monoinfección				Temperatura	37,5°	DM	0,2	ns	No hay diferencias en la frecuencia de VRS entre coinfección vírica y monoinfección
				Test de Silverman	2	DM	-1	ns	No diferencias de coinfecciones en edad, peso, antecedente de patología neonatal o atopia familiar o personal
				Dependencia de oxígeno >6 horas	14%	DP	-1%	ns	
				Alteración Radiológica	69%	DP	-13%	ns	
Weigl 2003	1316	H	CC						4/5(a,b,c,e); IRA baja <2 años; Estudio de PCR en 700 de 1316 incluidos
VRS+ vs VRS- o no realizado				Modelo predictivo infección VRS	31%	Se/Es	Se 73%	Es 73%	Predictores de VRS: menor edad, neumonía o bronquiolitis, retracciones intercostales, no enfermedad subyacente, menor proteína C reactiva, duración de síntomas y prematuridad
Korppi 2004	100	H	CR						3/5(b,c,d); BA 1-23 meses; Estudio retrospectivo y diferido de pacientes de un ECA
VRS vs rinovirus	24/26			Edad (meses)	13	DM	-8	(p<0,001)	No diferencias en escala RDAI
				SatO ₂ (mediana)	95%	DM	-3%	(p=0,001)	En rinovirus más dermatitis atópica (OR: 16,7; 2,22 a 100) y eosinofilia (OR: 2,22; 1,04 a 50)
				Frecuencia cardiaca	161	DM	-15	(p=0,027)	
Papadopoulos 2004	81	H	CP						4/5(b,c,d); BA VRS+ <1 año; PCR de VRS; Diferencias clínicamente no relevantes; Grupo sin subtipo establecido media de puntos 8,2
VRS subtipo A vs B				Escala de gravedad (5-15 puntos)	8,4	DM	0,9	(p=0,031)	
Williams 2004	1127	A	CP						2/5(a,b); IRA baja de consultas (136 BA), detectadas en cohorte ambulatoria (1127 IRA baja; 61% estudio viral)
VRS vs MPV				Vómitos	10%	DP	21%	(p=0,005)	No diferencias en presencia de fiebre
				Sibilancias	52%	DP	17%	(p=0,04)	

Tipo de comparación Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Semple 2005 Coinfección vs monoinfección	196	H	CR	Ingreso en UCI	4,2%	RR	10,9	5 a 24,1	3/5(a,c,d); BA <2 años; No asociación coinfección con otros indicadores de gravedad (dificultad alimentación y oxigenoterapia)
García García 2006 VRS vs MPV	749	H	CP	Bronquiolitis vs sibilantes recurrentes	45,1%	DP	26,5%	(p=0,001)	3/5(a, c, d); IRA <2 años; No diferencias MPV vs VRS en edad, sexo, prematuridad, hipoxia, RX tórax, estancia o antibioterapia
García García 2006 VRS vs MPV	1322	H	CP	Bronquiolitis vs sibilantes recurrentes	46,5%	DP	25,1%	(p=0,001)	3/5(a, c, d); IRA <2 años; No diferencias MPV vs VRS en otras variables
				Edad <6 meses	45,1%	DP	26,3%	(p=0,001)	
Wolf 2006 VRS vs MPV	516	H	CP	Edad (meses)	17,6	DM	-7,1	(p=0,02)	3/5(a,b,c); IRA baja <5 años MPV: estacionalidad similar a VRS (noviembre a marzo); sibilancias e hipoxemia similar a VRS Coinfección de MPV: no mayor gravedad que VRS pero sí más síntomas digestivos
				Atelectasias	40%	DP	-27%	(p=0,03)	
				Neumonía	73%	DP	-22%	(p=0,01)	
				Exacerbación asma	22%	DP	-14%	(p<0,02)	
Manoha 2007 VRS vs MPV	931	U	CP	Problemas alimentación	39,2%	DP	16,7%	(p=0,001)	4/5(b,c,d,e); IRA <3 años ; Contrastes estadísticos entre los 3 grupos. Se detallan las diferencias significativas
				Asma	11,8%	DP	-8,4%	(p<0,001)	
				Ingreso	47,1%	DP	19,9%	(p<0,05)	
VRS vs rinovirus				Tos	48,2%	DP	24,9%	(p<0,001)	
				Problemas alimentación	36,7%	DP	19,2%	(p=0,001)	
				Asma	12,9%	DP	-9,5%	(p<0,001)	
Durani 2008 VRS+ vs VRS-	197	U	CP	Tos		ORa	0,2	0,06 a 0,4	3/5(d,e); IRA <3 años Validez de modelo predictivo: CP+ 2,5 (1,8 a 3,7); Área bajo curva ROC: 0,66 (0,56 a 0,74)
				Sibilancias		ORa	4,3	1,7 a 10,7	
				Retracciones		ORa	3,6	1,4 a 9,2	
				Modelo predictivo global		Se/Es	Se 80%	Es 68%	

Tipo de comparación Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Mansbach 2008	277	U	CP						4/5(a,b,c,d); BA <2 años; Estudio multicéntrico; Dudas sobre la validez de los diagnósticos (antecedente de sibilantes frecuente)
VRS vs rinovirus	176/44			Edad (meses)	7,5	DM	-2,6	(p=0,04)	
				Comorbilidad	33%	DP	-21%	(p=0,03)	
				Antecedentes de sibilantes	52%	DP	-29%	(p<0,01)	
				Duración síntomas (mediana días)	3	DM	5	(p=0,07)	
				No uso de corticoides	65%	ORa	3,5	1,5 a 8,2	
Richard 2008	180	H	CC						2/5(a,e); BA <1 año; Casos BA ingresados en UCI; Controles: BA ingresados en unidad corta estancia; Ajuste otras variables de riesgo No diferencias parámetros gravedad en UCI
Coinfección vs mono infección				Ingreso en UCI		ORa	2,7	1,2 a 6,2	

Anexo D-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-	Ppost+ Pre 50 ¹	Ppost- Pre 50	Comentarios. Calidad ²
EIA											
Ahlwalia ¹⁰¹ 1987	EIA Ortho Diagnostic	Cultivo viral	32	72	69	100		0,31		23,7%	2/5 (a,c); <17 m; IRA baja; H
Waner ⁵⁶⁸ 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
Chattopadhyaya ⁵⁶⁹ 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 ⁹⁹ 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 ¹⁰⁵ 2000	EIA (no especificada)	Cultivo viral	90		90	70	3	0,14	75,0%	12,3%	1/5 (b); <2 a; BA; H
Mackie ⁵⁷⁰ 2001	EIA Abbott Testpack	IFD	2193	49,3	89	93	12,7	0,12	92,7%	10,7%	2/5 (c,e); <2 a; U;
Dayan ¹⁰⁶ 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 ¹⁰⁹ 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 ⁵⁷¹ 2004	EIA Directigen RSV	Cultivo (Shell vial)	4950	31,9	81	97,5	33	0,20	97,1%	16,7%	3/5 (a,c,e); <14 a; BA; U
Slinger ¹⁰⁸ 2004	EIA Directigen RSV	Cultivo viral o IFD	133	57,8	80,8	100		0,19		16,0%	3/5 (a,c,e)
Zheng ¹¹⁰ 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 ⁵⁷² 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 ⁵⁷³ 2007	BD Directigen RSV	PCR Cepheid's	126	58,7	59,5	78,8					3/5 (a,c,e); <5 a;
Mokkapati ⁵⁷⁴ 2007	EIA Directigen RSV	Cultivo viral ± PCR	78	24,4	80	100		0,20		16,7%	2/5 (a,c);
Schauer ¹⁰⁰ 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 ⁵⁷⁵ 2007	EIA Now Inverness	PCR-NASBA	251	31,9	65	97,7	28	0,36	96,6%	26,5%	0/5; IRA; H;
Myers ⁸⁶ 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
Inmuncromatografía y Otros IEO											
Pérez-Ruiz ¹⁰⁹ 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 ⁵⁷⁶ 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 ⁵⁷⁷ 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 ¹¹² 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 ¹⁰⁸ 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)
	Binax NOW RSV	Cultivo viral ± PCR	30	73,3	86,4	100		0,14		12,3%	
Zheng ¹¹⁰ 2004	Directigen EZ 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;
	Binax Now RSV	Cultivo viral +PCR	89	41,5	94,6	88,5	8,23	0,06	89,2%	5,7%	

Prueba Autor, año	Prueba	Patrón	n	PPre %	Se %	Es %	CP+	CP-	Ppost+ Pre 50 ¹	Ppost- Pre 50	Comentarios. Calidad ²
Aldous ⁵⁷⁸ 2005	Thermo Electron RSV	Cultivo±RT-PCR	330	32,4	87,9	99,6	219	0,12	99,5%	10,7%	3/5 (a,c,e); <17 a; IRA;
Gregson ¹¹³ 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 ⁹⁸ 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 ⁵⁷⁹ 2007	Binax NOW RSV	Cultivo viral	14202	5,4	81,2	93,1	11,8	0,20	92,2%	16,7%	3/5 (a,c,e); <28 a.; Baja Ppre
Mokkapat ⁵⁷⁴ 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 ⁹⁷ 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 ⁵⁸⁰ 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%	
IFD											
Ahluwalia ¹⁰¹ 1987	IFD Wellcome	Cultivo viral	32	72	61	89	5,54	0,43	84,7%	30,1%	2/5 (a,c)
Chattopadhy ⁵⁶⁹ 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 ⁹⁹ 1999	IFD Imagen	Cultivo viral o IFD	252	53	98	100		0,02		2,0%	2/5 (c,e); IRA baja; U
Ong ¹⁰⁷ 2001	IFD Dako	PCR	50	56	93	95,5	20,4	0,07	95,3%	6,5%	3/5 (a,b,c); <1ª; BA; H;
Shetty ¹¹¹ 2003	IFD (varios)	Cultivo viral	1670	12,7	90	99	167	0,10	99,4%	9,1%	3/5 (a,c,e); IRA baja; H;
Wyder-Westh ⁵⁷⁶ 2003	IFD Light	Cultivo viral ± PCR	30	73,3	95,5	100		0,05		4,8%	2/5 (a,c);
Kuypers ⁵⁸¹ 2004	IFD	PCR	750	38,1	92,7	99,6	214,97	0,07	99,5%	6,5%	3/5 (a,c,e)
Aldous ⁵⁷⁸ 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 ⁹⁸ 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 ⁵⁸² 2006	IFD	RT-PCR	1138	53,8	71,1	99,2	93,08	0,29	98,9%	22,5%	3/5 (a,c,e)
Aslanzadeh ⁹⁷ 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);
Reis ⁵⁸³ 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
PCR											
Eugene Ruellan ⁵⁸⁴ 1998	PCR e Hibridación	Cultivo viral	261	77,1	94	99	94	0,06	98,9%	5,7%	2/5 (a,c); H;
Kuypers ⁵⁸¹ 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 ⁵⁸⁵ 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 ⁵⁸² 2006	RT-PCR	IFD	1138	38,3	92,9	99,8	410,34	0,07	99,8%	6,5%	3/5 (a,c,e); <19 a; H/A
Tillmann ⁵⁷⁵ 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%	

¹ Para probabilidad preprueba de 50%; ² Estudios transversales salvo que se indique lo contrario

Anexo D-2.- Tabla simplificada de evidencias sobre validez, precisión o utilidad de pruebas diagnósticas

Prueba o parámetro evaluado Autor año	N CE/CC	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Radiografía de tórax									
Dawson ¹¹⁴ 1990	153	H	CP						
RX tórax	101			Atelectasia		Prev	11%		3/5(a,c,d); 1-22 meses; Ingresados por BA; No asociación entre RX tórax y gravedad
Shaw ¹²² 1991	213	U	CP						
Atelectasia				Enfermedad grave (ingreso)	35%*	RR	2,70	1,97 a 3,70	3/5(a,c,e); <13 meses; Atendidos en urgencias por BA;
				Enfermedad grave (ingreso)	35%*	Se/Es	Se 21%	Es 98%	Enfermedad grave según escala Wood-Downes, Yale y evolución (no especificado pero coincide con ingreso)
Hiperinsuflación				Enfermedad grave (ingreso)	35%*	RR	1,58	1,03 a 2,42	
Brooks ¹²³ 1999	48	H	CC	Ingreso en UCI					
Hiperinsuflación				Casos (ingreso UCI) vs controles	50%	OR	1,00	0,30 a 3,32	2/5 (a,d); <1 año, ≥35 SG; Ingresados por infección VRS;
Infiltrado				Casos (ingreso UCI) vs controles	19%	OR	1,97	0,50 a 7,83	
Hiperinsuflación+Infiltrado				Casos (ingreso UCI) vs controles	9%	OR	0,64	0,06 a 6,74	
El-Radhi ¹¹⁶ 1999	90	H	CP						
Temperatura >38°C				Predicción de RX alterada	14,8%	OR	8,9	3,2 a 25,2	2/5(a, c); 1-12 meses; Ingresados por BA; RX alterada (infiltrado o atelectasia segmentaria o lobar)
RX tórax				RX alterada		Prev	28,8%		
Mahabee-Gittens ¹¹⁷ 1999	495	U	CR						
Fiebre	270			Predicción infiltrado focal	45%	OR	2,1	1,0 a 4,4	3/5(a,c,d); <18 meses; Atendidos en urgencias con sibilantes; 270 (55%) con RX de tórax
Temperatura ≥38,4°	270			Predicción infiltrado focal	15%	OR	2,5	1,1 a 5,8	RX normal 21%; bronquiolitis o asma no complicados 61%; infiltrado focal 18%; otras anomalías <1%
Crepitantes	270			Predicción infiltrado focal	9,5%	OR	3,9	1,7 a 9,0	
Swingler ¹⁴⁵ 2000	181	A	CP						
RX tórax				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)

Prueba o parámetro evaluado Autor año	N CE/CC	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Radiografía de tórax									
Kneyber¹¹⁸ 2001	232	HU	CP						
Edad (meses)				Predicción de RX normal	37%*	ORa	1,2	1,1 a 1,3	3/5(a,b,d); <12 meses; Atendidos en urgencias o ingresados por IRA VRS+ Muestra derivación 232; validación 55 Rx tórax normal (37%): ausencia de atelectasias, hiperinsuflación e infiltrados Atelectasia o infiltrados en 34,6% El modelo predictivo presenta limitada utilidad. No se valora el impacto sobre el paciente.
Peso al nacimiento (Kg)				Predicción de RX normal	37%*	ORa	1,2	1,0 a 1,6	
Presencia de rinitis				Predicción de RX normal	37%*	ORa	3,2	1,0 a 11,1	
Ausencia de retracciones				Predicción de RX normal	37%*	ORa	2,2	1,2 a 4,3	
SatO ₂ (%)				Predicción de RX normal	37%*	ORa	1,8	1,3 a 2,6	
Modelo predictivo (validación)	55			Predicción de RX normal	45%*	Se/Es	Se 71%	Es 74,8%	
					45%*	ROC	0,81	0,74 a 0,89	
Walsh-Kelly¹¹⁹ 2002	692	U	CP						
RX tórax alterada vs normal				SatO ₂ pretratamiento (media)	96%	DM	-2%	-0,29 a -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 RX normal: hiperinsuflación bilateral, infiltrados perihiliares, árbol broncovascular marcado, atelectasias subsegmentarias o normal
				Ingreso hospitalario 46% vs 31%	31%	RR	1,48	1,10 a 1,99	
Modelo predictivo (tras aerosol SatO ₂ ≤95% y mejora escala clínica <2 puntos)				Predicción de RX alterada	9%	Se/Es	Se 16%	Es 90%	
Farah¹²⁰ 2002	140	U	CP						
Temperatura >38°C				Predicción de RX alterada	17%*	CP+	1,7	0,9 a 3,3	4/5(a,b,c,e); <1 año; Atendidos en urgencias con 1er episodio de sibilantes; RX alterada: infiltrado o atelectasia; 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 a 1,4	
Frecuencia respiratoria >60 rpm				Predicción de RX alterada	17%*	CP+	4,4	2,7 a 7,2	
SatO ₂ <95%				Predicción de RX alterada	17%*	CP+	2,6	1,4 a 4,6	
Rinorrea				Predicción de RX alterada	17%*	CP+	1,1	1,044 a 1,2	
García García¹¹⁵ 2004	252	U	CP						
RX tórax				Infiltrado o atelectasia		Prev	14,3%	10,1 a 18,5	4/5(a,b,c,e); <24 meses; Atendidos en urgencias por BA Si Temperatura <38°C y SatO ₂ ≥94% la probabilidad de RX normal en el modelo es del 92% (PPost- 8%) 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
RX tórax				Concordancia interobservador	14%*	K	0,64		
Temperatura >38°C				Predicción de RX alterada	14%*	CP+	1,60	1,22 a 2,08	
						CP-	0,54	0,32 a 0,91	
SatO ₂ <94%				Predicción de RX alterada	14%*	CP+	2,17	1,28 a 3,67	
						CP-	0,77	0,58 a 1,01	

Prueba o parámetro evaluado Autor año	N CE/CC	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Radiografía de tórax									
Domingo ¹²⁴ 2005	271	H	CR						
Rx de tórax alterada				Ingreso >3 días vs ≤3 días	73%	OR	3,4	1,7 a 6,8	2/5(a, c); <2 años; Ingresados BA (67% VRS+); Ppre RX alterada (infiltrado/atelectasia): 31,3%
López Guinea ¹²⁵ 2007	284	I	CR						
Atelectasia o condensación				Uso de antibióticos	25%	IA	75%	(p=0,0001)	2/5(a, c); <2 años; Ingresados en UCI por BA; Ppre RX alterada (condensación o atelectasia lobular): 55,2%
				Ventilación mecánica	13%	IA	34%	(p=0,0001)	
				Estancia en UCI	4,1	DM	1,9	(p=0,001)	
Schuh ¹²¹ 2007	265	U	CP						
Temperatura ≥38°C				Predicción RX alterada	7,1%*	CP+	1,23	0,71 a 2,15	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).
SatO2<92%.				Predicción RX alterada	7,1%*	CP+	4,05	1,66 a 9,84	
SatO2 ≤92% o RDAI ≥10				Predicción RX normal	93%*	OR	3,9	1,3 a 14,3	

Prueba o parámetro evaluado Autor año	N CE/CC	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Pulsioximetría									
Rosen ¹²⁶ 1989	1101	U	CP						
SatO ₂ <95%				Riesgo de ingreso	11%*	Se/Es	Se 66,4	Es 71,3	3/5(a,c,d); <18 años; Atendidos en urgencias por enfermedad respiratoria con sibilantes (BA, bronquitis, asma, etc)
SatO ₂ <90%				Riesgo de ingreso	11%*	Se/Es	Se 25,9	Es 97,9	
Mulholland ¹²⁹ 1990	60	H	CP						
SatO ₂ <90%				FiO ₂ máxima >40%	12%	OR	8,87	2,11 a 37,23	3/5(a,c,d); <15 meses; Ingresados por BA No hay patrón de referencia; Prueba evaluada interfiere en el efecto
				FiO ₂ máxima >40%	12%	Se/Es	Se 58%	Es 86%	
Shaw ¹²² 1991	213	U	CP						
SatO ₂ <95%				Enfermedad grave (ingreso)	35%*	RR	3,28	2,42 a 4,43	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)
				Enfermedad grave (ingreso)	35%*	Se/Es	Se 32%	Es 98%	
Wang ¹³⁰ 1992	56	H	CP						
SatO ₂				Concordancia interobservadores		CC	0,88		1/5(c); <2 años; Ingresados por BA (43), neumonía (2) o enfermedad cardíaca o pulmonar (11); Mala correlación con escala Escala clínica propia
				Correlación con escala clínica		CC	-0,04		
Roback ¹²⁷ 1997	57/124	U	CC						
SatO ₂ en 1ª visita				Riesgo ingreso en <96 horas	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 horas; Controles: no ingresan tras alta
Schroeder ¹²⁸ 2004	62	H	CR						
Monitorización de SatO ₂				Prolongación de ingreso		IA	26%	15 a 37	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)
				Prolongación de ingreso (días)		X	1,6	1,1 a 2	
Choi ¹³¹ 2006	248	U	CR						
SatO ₂ en el triage	89/159			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
				Riesgo de ingreso	18%	IA	20%	ns	
Predicción hipoxia (enfermería)				SatO ₂ <93%	38%*	Se/Es	Se 74%	Es 44%	

Prueba o parámetro evaluado Autor año	N CE/CC	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis									
Kuppermann ¹³² 1997	156/261	H	CP						
Fiebre con BA vs sin BA				ITU o bacteriemia	13,6%	RR	0,14	0,04 a 0,45	2/5(a, c); <24 meses; Atendidos en urgencias por cuadro febril; Cohorte expuesta: con BA; cohorte control: sin BA ITU: ≥10 ⁴ UFC/ml, obtenida por cateterización uretral
Riesgo de ITU en BA				ITU	13,6%	IA	1,9%		
Riesgo de bacteriemia en BA				Bacteriemia	2,7%	IA	0%	0 a 1,9	
Antonow ¹³³ 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 ¹³⁴ 2002	2396	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 ¹³⁵ 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 a 5,7	
Oray-Schrom ¹⁴³ 2003	191	H	CR						3/5(a,c,e); <3 meses; Infección por VRS+ detectadas en un hospital (81% ingresados) Infección bacteriana grave: un hemocultivo positivo en un empiema y 6 urocultivos positivos (3,1%); Sólo la presencia de fiebre se asocia a cultivo positivo
Edad <28 días en VRS febril	101			Realización de cribado de sepsis	53%*	ORa	3,7	1,2 a 11,3	
Ausencia sibilantes en VRS febril	101			Realización de cribado de sepsis	53%*	ORa	2,9	1,04 a 8,3	
Cribado de sepsis vs no cribado				Riesgo de ingreso		RR	2,1	1 a 4,7	
				Uso de antibióticos		RR	10,7	4,9 a 23,4	
				Estancia hospitalaria (días)	1	DM	1		

Prueba o parámetro evaluado Autor año	N CE/CC	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis									
Titus¹³⁶ 2003	174/174	H	CR						
Riesgo infección bacteriana en VRS+ vs VRS-				ITU, meningitis o bacteriemia	14,9%	RR	0,09	0,02 a 0,38	3/5(a,c,e); <8 semanas; Ingresados por cuadro febril; Cohorte expuesta: VRS+; cohorte control: VRS-
Riesgo de ITU en VRS+ vs VRS-				ITU	9,7%	RR	0,41	0,18 a 0,97	
				ITU	9,7%	IA	2,7%		
Levine¹³⁷ 2004	1248	U	ET						
Fiebre con BA vs sin BA				Infección bacteriana grave	12,5%	RR	0,57	0,31 a 1,02	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 de bacteriemia en BA				Bacteriemia	2,4%	Prev	0%		
Riesgo de ITU en BA				ITU	9,7%	Prev	6,5%	3,2 a 11,7%	
Fiebre con VRS+ vs VRS-				Infección bacteriana grave	12,5%	ORa	0,58	0,33 a 0,99	
				Bacteriemia	2,3%	RR	0,50	0,1 a 1,6	Riesgo atribuido a VRS+ y BA similares ITU: ≥5x10 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
				ITU	10,1%	RR	0,5	0,3 a 0,9	
Purcell¹³⁸ 2004	912	H	CR						
Riesgo bacteriemia en VRS febril				Hemocultivo positivo		IA	0,2%		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 ITU en VRS febril				ITU		IA	3%		
Randolph¹³⁹ 2004	165	I	CR						
Riesgo bacteriemia en BA VRS+				Hemocultivo		IA	0,6%		3/5(a,c,d); Lactantes ingresados en UCI por BA 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%		
Bilavsky¹⁴⁰ 2007	136/312	H	CP						
Fiebre con BA vs sin BA				ITU, meningitis o urosepsis	9,6%	RR	0,23	0,07 a 0,74	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
Riesgo de ITU				ITU	8%	IA	2,25%		
Purcell¹⁴² 2007	1920	H	CR						
Hemograma alterado en VRS febril	672			Hemocultivo o urocultivo positivos	4,9%*	Se/Es	Se 12%	Es 96,1%	2/5(a,d); <36 meses; Ingresados por IRA por VRS con fiebre; Hemograma alterado: leucocitos <5.000 o >15.000
Hemograma alterado VRS afebril	192			Hemocultivo o urocultivo positivos	3,6%	Se/Es	Se 14%	Es 96,7%	

Prueba o parámetro evaluado Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
CE/CC									
Pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis									
Rovira Girabal¹⁴¹ 2008	127	U	ET						
Riesgo bacteriemia en BA				Hemocultivo positivo		Prev	0,7%		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 ITU en BA				Urocultivo positivo		Prev	4,7%	1,7 a 9,9%	
Edad ≤28 días				Urocultivo positivo		OR	5,47	1,05 a 28,52	

Anexo PN-1.- Tabla simplificada de evidencias sobre factores pronósticos de gravedad en bronquiolitis

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores pronóstico de gravedad									
Pacientes ingresados									
Opavsky¹⁵⁰ (PICNIC) 1995	689	H	CP						
Cardiopatía				Ingreso en UCI			Se 17%	Es 93%	2/5(a,e); <2 años o >2 años con enfermedad cardíaca o pulmonar; Ingresos por IRA baja VRS+; Estudio de validación; Factores de riesgo: EPC, cardiopatía, inmunodeficiencia
Prematuridad				Ingreso en UCI			Se 33%	Es 83%	
Edad ≤4 meses				Ingreso ≥4 días			Se 46%	Es 59%	
Factores de riesgo				Ingreso ≥4 días			Se 28%	Es 97%	
Wang¹⁵¹ (PICNIC) 1995	689	H	CP						
Raza india				Ingreso en UCI	16%*	ORa	3,1	1,0 a 9,2	2/5(c,d,e); <2 años o >2 años con enfermedad cardíaca o pulmonar; Ingresos por IRA baja VRS+
Apneas				Ingreso en UCI	16%*	ORa	6,5	3 a 14,1	
Edad <6 semanas				Ingreso en UCI	16%*	ORa	3,8	1,8 a 8	
Enfermedad pulmonar crónica				Ingreso en UCI	16%*	ORa	2,7	1,2 a 6	
Hipoxia al ingreso				Ingreso en UCI	16%*	ORa	2,9	1,1 a 5,9	
Condensación pulmonar				Ingreso en UCI	16%*	ORa	3,7	1,9 a 6,9	
Langley¹⁵² 1997	1603	H	CP						
Adquisición nosocomial				Mortalidad atribuible al VRS	0,42%	RR	10,4	3 a 36,4	2/5(a,e); <2 años; >2 años con enfermedad pulmonar o cardíaca o inmunosupresión; Ingreso por IRA baja VRS+; Ninguna medida de prevención redujo el riesgo de contagio
				Estancia atribuible al VRS (días)	5	DM	5	(p=0,0001)	
Moler¹⁶⁸ 1999	802	H	CR	Estancia ≥7 días					
Estancia ≥7 días				Fallo de medro	3,2%	ORa	6,4	3,1 a 13,2	4/5(a,c,d,e); <2 años; Ingresados por IRA baja VRS+; Validez predictiva del modelo conjunto: área curva ROC 0,89
				DBP o hernia diafragmática	4,3%	ORa	5,1	2,5 a 10,6	
				Aspiración, laringomalacia o HRB	9%	ORa	5,3	2,7 a 10,3	
				Cardiopatía congénita	3,7%	ORa	4,3	2,1 a 9,0	
				Prematuridad	16%	ORa	2,5	1,5 a 4,3	
				Otras enfermedades crónicas	6,6%	ORa	2,3	1,2 a 4,3	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores pronóstico de gravedad									
Pacientes ingresados									
Brooks 1999	16/32	H	CC	Ingreso UCI					2/5(a,d); <1 año; Ingresados por infección por VRS; >35 SG; Área curva ROC del modelo predictivo 50%
Ingresados UCI vs no ingresados				Frecuencia respiratoria (media)	50	DM	13	(p=0,02)	
				SatO ₂ (media)	93%	DM	-5	(p=0,01)	
El-Radhi¹¹⁶ 1999	90	H	CP						2/5(a, c); 1-12 meses; Ingresados por BA
Fiebre (>38°C)				Duración del ingreso (días)	2,7	DM	1,5	(p<0,005)	
				Necesidad de O ₂ o VM	29%	OR	6,1	2,3 a 16,4	
				RX tórax alterada	14,8%	OR	8,9	3,2 a 25,2	
Bonillo-Perales¹⁴ 2000	455	H	CR						3/5(a,c,e); <2 años; Ingresos por BA en Andalucía de 1997 a 2000; Diferencias en la estancia entre casos VRS+ y VRS- sólo entre los no prematuros (DM 1,2 días); No se detallan los riesgos basales de algunos análisis. Media de estancia + 1 DE: 11 días
Prematuridad				Ingreso UCI	3,1%	ORa	2,67	1,01 a 7,56	
				Estancia prolongada (>11 días)	-	ORa	2,39	1,26 a 4,52	
Edad <6 semanas				Ingreso UCI	-	ORa	1,68	1,04 a 8,19	
Cardiopatía con hiperflujo				Estancia prolongada (>11 días)	-	ORa	8,5	2,37 a 30,47	
VM neonatal				Estancia prolongada (>11 días)	-	ORa	4,26	1,52 a 11,92	
González¹⁶ 2000	61	H	CR						3/5(a, c, e); <2 años; Ingresos por BA; Gravedad según escala (FR, sibilancias, cianosis, pO ₂ , pCO ₂ y pH; no especifica rangos): Moderado/grave vs leve; RGC es riesgo conjunto de la muestra
Rechazo tomas				Escala grave-moderada vs leve	47%*	ORa	4,08	1,1 a 16,8	
Vómitos				Escala grave-moderada vs leve	47%*	ORa	4,22	1,1 a 25,3	
Espiración alargada				Gravedad clínica (escala)	47%*	ORa	5,35	1,14 a 24,30	
Shazberg¹⁵³ 2000	150	H	CP	Riesgo de otitis media aguda		IA	53%		0/5; <2 años; Ingreso por BA; No diferencias casos con o sin otitis
Kaneko¹⁶⁹ 2001	157	H	CR						3/5(a,c,e); <4 años; Ingresos por IRA baja VRS+; Gravedad: necesidad de oxígeno (SatO ₂ <90% o dificultad respiratoria intensa) o VM
Edad <3 meses				Necesidad de O ₂ o VM	13%*	OR	59,9	14,7 a 244	
Cardiopatía congénita				Necesidad de O ₂ o VM	13%*	OR	99,2	8,5 a 1160	
Neves Barreira¹⁵⁴ 2001	487	H	CP						3/5(a, c, d); <2 años; Ingresados por IRA baja VRS+; No diferencias por subtipos en RX tórax, gravedad, oxígeno
Subtipo de VRS A vs B				Estancia media (días)	6,16	DM	0,69	(p=0,26)	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores pronóstico de gravedad									
Pacientes ingresados									
Aguilera Olmos ¹⁷⁰ 2002									
Edad <1 mes	108/587	H	CR	Ingreso UCI	9,8%	IA	19,4%	(p=0,004)	2/5(a, b); CE: <1 mes; CC: >1 mes; Ingresados por BA
Chan ¹⁷¹ 2002	216	H	CR						
Prematuridad				Hipoxemia (SatO ₂ <90%)	14,3%	ORa	1,2	1,1 a 1,6	2/5(c, d); <2 años; Ingresados por BA VRS+; Ajuste multivariante incompleto
Eriksson ³¹ 2002	1.503	H	CP						
Displasia broncopulmonar	49			Ingreso en UCI	9,4%	OR	3,86	1,97 a 7,56	3/5(a,c,d); Ingresos por infección VRS; Estudio de riesgo de ingreso (ver tabla); Mayor riesgo en epidemias de inicio precoz que tardío. Comparación calculada respecto casos sin factores de riesgo >2 meses (682); No hay control multivariante
Cardiopatas	59			Ingreso en UCI	9,4%	OR	2,73	1,40 a 5,32	
Prematuro sin displasia	108			Ingreso en UCI	9,4%	OR	5,03	3,13 a 8,08	
Sin factor de riesgo: <2 meses	530			Ingreso en UCI	9,4%	OR	1,9	1,40 a 2,78	
Fasheh-Youssef ¹⁵⁵ 2002	98	H	CP						
Respuesta salbutamol (escala)				Duración ingreso (días)	4,7	DM	-0,6	ns	2/5(a, c); <12 meses; Ingresados por BA; Respuesta a salbutamol: descenso de un punto en la escala clínica del Hospital San Juan de Dios; No hay ajuste multivariante
Infiltrado en RX tórax				Duración ingreso (días)	3,8	DM	1,4	(p=0,01)	
Purcell ¹³⁴ 2002	2.396	H	CR						
Cribado infección bacteriana				Riesgo de Infección Urinaria		IA	1,1%		2/5(a, c); <6,5 años (95% <2 años); Ingresados por BA o neumonía VRS+; Hemocultivos contaminados 0,5%; LCR: 0%
Smyth ¹⁷² 2002	276	H	CR						
Genotipos VRS A y B				Necesidad de O ₂ o VM	59%*			ns	1/5(c); Ingresos o atendidos en urgencias (38) por infección por VRS; Cociente ARNm IL8 / HGPRT: ARNm de interleukina 8 y ARNm del gen HGPRT. RGC: riesgo global
Cociente ARNm IL8 / HGPRT				Necesidad de O ₂ o VM	59%*	OR	1,15	1,06 a 1,24	
Horn ¹⁷³ 2003	304	H	CR						
Prematuro ≤32 SG				Ingreso en UCI	27,9%	IA	1,67	0,7 a 3,8	3/5(a, c, d); <12 meses; Ingresado por BA o neumonía por VRS o virus no especificado; Escala gravedad: "Pediatric Comprehensive Severity Index" (PCSI); Hallazgos similares con intubación y estancia hospitalaria; Sobreajuste del efecto de prematuridad con el PCSI
Prematuro 33-35 SG				Ingreso en UCI	27,9%	IA	2,42	1,1 a 5,2	
Edad en días				Ingreso en UCI (por cada día)		β	0,007	(p=0,0003)	
Escala PCSI al ingreso				Ingreso en UCI (por cada punto)		β	0,116	(p<0,0001)	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores pronóstico de gravedad									
Pacientes ingresados									
Willson ¹⁷⁴ 2003	684	H	CR						
Cardiopatías congénitas				Estancia media	4	DM	3,7	(p<0,001)	2/5(c,e); <12 meses; Ingresado por BA o neumonía VRS+ RGC: riesgo en niños sin factores de riesgo
Otras anomalías congénitas				Estancia media	4	DM	6,7	(p<0,001)	
Prematuridad				Estancia media	4	DM	2,7	(p<0,001)	
Fjaerli ²⁰ 2004	764	H	CR						
Algún factor de riesgo	77			Duración ingreso (días)	4	DM	4	(p<0,001)	3/5(a, b, c); <2 años; Ingreso por BA VRS+; No ajuste multivariante Factores de riesgo: prematuridad, DBP, cardiopatía, enfermedad neuromuscular, respiratoria o inmunológica
Prematuridad	58			Duración ingreso (días)	4	DM	4	(p<0,001)	
Trisomía 21	7			Duración ingreso (días)	4	DM	3,5	(p<0,001)	
Duppenthaler ³⁶ 2004	729	H	CP						
Cardiopatía hemodin. significativa	10/719			Ingreso UCIP	11%	IA	50%	(p=0,003)	3/5(a,c,d); Ingresados <24 meses; Cohorte de estudio de ingresos por IRA por VRS; Comparación de ingresos de niños con cardiopatías hemodinámicamente significativas vs otros; No ajuste multivariante
				Días de oxígeno	2	DM	3	(p=0,023)	
				Ventilación mecánica	1,8%	IA	20%	(p=0,016)	
Purcell ¹⁹⁰ 2004	3308	H	CR						
Edad <6 semanas				Ingreso en UCI	3,2%	IA	15,9%	(p<0,001)	2/5(a, c); <6,5 años (95% <2 años); Ingreso por IRA baja VRS+; Tres o más factores se asocia con ingreso en UCIP: 67,4% vs 0,4%, OR: 22,2 (11,6 a 42,4); No se realiza ajuste multivariante
Prematuridad				Ingreso en UCI	3,2%	IA	17,3%	(p<0,001)	
Cardiopatía				Ingreso en UCI	3,2%	IA	33%	(p<0,001)	
Enfermedad neurológica				Ingreso en UCI	3,2%	IA	23,7%	(p<0,001)	
Weigl ¹⁷⁵ 2004	1316	H	CR						
Enfermedad de base				Días de ingreso	7*	β	0,414	(p<0,001)	1/5 (c); <2 años; Ingresados por IRA baja comunitaria VRS+ no asociada directamente sino por verse en niños más pequeños. Ni RX tórax con infiltrados ni proteína C reactiva asociada RGC: mediana de días de ingreso global; β coeficientes del modelo de regresión lineal de los días del logaritmo neperiano de los días de ingreso; no se especifica si se han corregido
Entidad de la infección				Días de ingreso	7*	β	0,135	(p<0,001)	
Prematuridad				Días de ingreso	7*	β	0,156	(p=0,002)	
Tiraje				Días de ingreso	7*	β	0,101	(p=0,015)	
Edad (días)				Días de ingreso	7*	β	-0,00097	(p<0,001)	
Año de estudio (1996-2000)				Días de ingreso	7*	β	-0,061	(p=0,001)	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores pronóstico de gravedad									
Pacientes ingresados									
Bradley ¹⁵⁶ 2005	206	H	CP						
Edad (por cada mes menos)				SatO ₂ mínima (%)	92%*	DMa	-0,4	0,1 a 0,7	4/5(a, c, d, e); <1 año; BA VRS+; Todos menos 8 ingresados; RGC: corresponde al riesgo medio de toda la muestra
Raza blanca vs otras				SatO ₂ mínima (%)	92%*	DMa	-2,5	0,3 a 4,6	
Domingo ¹²⁴ 2005	271	H	CR	Ingreso >3 días					2/5(a, c); <2 años; Ingresados BA (67% VRS+); Escala de gravedad propia (Hospital San Juan de Dios; 0 a 16 puntos); No se realiza ajuste multivariante; Los datos no permiten calcular riesgos basales
Ingreso >3 días vs ≤3 días				Escala gravedad ingreso	5,7	DM	0,7	(p=0,031)	
				Prematuridad		OR	2,6	1,2 a 5,6	
				Fiebre		OR	2,2	1,3 a 4	
				Edad (meses)	3,4	DM	0,7	(p=0,003)	
				Escala gravedad máxima	5,9	DM	1,35	(p<0,001)	
Sritipayawan ¹⁵⁷ 2006	71	H	CP						4/5(b,c,d,e); <5 años; Ingreso por IRA baja; Análisis ajustado invertido para la cotinina en orina (ningún caso sin cotinina tuvo SatO ₂ baja); Ajuste probablemente insuficiente
VRS+ vs VRS-	19/52			SatO ₂ inicial <92%	11%	OR	4,47	1,27 a 15,80	
Cotinina en orina				SatO ₂ inicial <92%	33%	OR	28,3	1,3 a 618,4	
Willwerth ¹⁷⁶ 2006	691	H	CR						2/5(c,d); <6 meses; Ingresados por BA; Factores de riesgo de apnea: <1 mes (a términos) <48 semanas postgestacional (pretérminos) o apnea antes del ingreso
Factores de riesgo de apnea				Riesgo de apnea	2,7%*		Se 100%	Es 64%	
Chatzimichael ¹⁵⁸ 2007	240	H	CP						3/5(a, c, e); 6-24 meses; Peso al nacer>2Kg y no tabaco materno en gestación; Ingresados por BA VRS+
Lactancia materna <4 meses				Escala RDAI modificada ≥15 pts	28%	ORa	6,1	3,4 a 10,7	
Exposición a tabaco				Escala RDAI modificada ≥15 pts	37%	ORa	2,2	1,1 a 3,6	
Fodha ¹⁷⁷ 2007	81	H	CR						3/5(a, b, c); <1 año; Ingreso por BA VRS+; Sin ajuste multivariante; No se encuentran diferencias en función del subtipo de VRS (A o B) ni de la carga viral
Prematuridad o bajo peso				Ingreso UCI	19%	OR	6,7	2,4 a 18,5	
				Duración ingreso >7 días	34%	OR	4,1	1,6 a 10,9	
Edad <28 días al ingreso				Ingreso UCI	12%	OR	10,5	3,4 a 32,5	
				Duración ingreso >7 días	30%	OR	4,0	1,6 a 10,0	
Simon ¹⁵⁹ 2007	406	H	CP						4/5(a,c,d,e); Ingresos por infección por VRS de prematuros (cohorte expuesta) y no prematuros (cohorte control); No se identifican en análisis multivariante factores de riesgo de
Prematuridad (<37 SG)				Ingreso en UCI	8%	ORa	1,73	1,08 a 2,72	
				Apnea	7%	ORa	2,80	1,91 a 4,10	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores pronóstico de gravedad									
Pacientes ingresados									
				Ventilación mecánica		ORa	4,73	1,96 a 11,94	mortalidad. El 11,4% de los prematuros recibieron palivizumab; Estudio asistido por Abbott
Cardiopatía congénita				Ingreso en UCI		ORa	2,97	1,81 a 4,82	
Displasia broncopulmonar				Ventilación mecánica		ORa	5,42	2,00 a 14,17	
Richard⁸³ 2008	88/92	H	CC						2/5(a,e); <1 año; Ingresos BA grave en UCI (casos) y corta estancia (controles); Estudio financiado por fabricante de técnica de identificación de virus respiratorios (PCR); Escaso papel de la coinfección en relación a otros factores de riesgo. Enfermedad crónica: DBP, cardiopatía o inmunodeficiencia
Coinfección vírica (24,4%)				Ingreso en UCI		ORa	2,7	1,2 a 6,2	
Edad <42 días				Ingreso en UCI		ORa	4,6	2,1 a 10	
Prematuridad				Ingreso en UCI		ORa	7,5	3,3 a 16,6	
Enfermedad crónica subyacente				Ingreso en UCI		ORa	21,6	2,4 a 196	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores pronóstico de gravedad									
Pacientes ingresados en UCI									
Bont¹⁶⁰ 2000	30	I	CP						
IL-12 (en cultivo de sangre)				Duración Ventilación mecánica		ρ	-0,62	(p<0,001)	3/5(a,c,e); <12 meses; Insuficiencia respiratoria con VRS+; IL-12 interleucina 12;
Índice ventilatorio medio 1 ^{er} día				Duración Ventilación mecánica		ρ	0,47	(p= 0,013)	
Hanna¹⁶¹ 2003	130	I	CP						2/5(a, c); Lactantes ingresados en UCI por BA VRS+; Sodio <136 mMol/l 33%; <130 11%
Hiponatremia <130 mMol/l	10			Crisis convulsivas	0%	IA	40%		
Eisenhut¹⁶² 2004	54	I	CP						2/5(a, c, e); <7 meses; Ingresados en UCIP por insuficiencia respiratoria con VRS+; El diseño no permite valorar el riesgo asociado a transaminasas altas; Asociación con cardiopatía congénita (análisis multivariante p<0,01)
Transaminasas elevadas	22/26			Exitus	0%	IA	27,2%	(p<0,01)	
				Duración VM (días)	3,5	DM	7,1	(p<0,01)	
				Cardiopatía congénita	27%	RR	3,18	1,76 a 5,74	
Kho¹⁷⁸ 2004	236	I	CR						2/5(a, c); <2 años; Ingresos en UCI por BA o neumonitis viral; No asociación VRS+ con complicaciones neurológicas
VRS+ vs VRS-				Estancia en UCIP	2,2	DM	1,1	(p<0,005)	
Almeida¹⁶³ 2005	29	I	CP						2/5(a, c); Pacientes <12 meses con BA en UCI con VM; Correlación de Índice ventilatorio con duración de VM y PaCO ₂
Índice ventilatorio >37 2 ^o día				Ventilación mecánica >7 días		OR	6,6	1,3 a 37,2	
Chevret¹⁷⁹ 2005	134	I	CR	Exitus					3/5(a, c, e); Lactantes ingresados UCIP por BA; No hay ajuste multivariante; El número bajo de exitus no permite valorar la capacidad predictiva de las variables
Exitus vs resto	4/130			Edad gestacional (SG)	38	DM	-6	(p=0,006)	
				Peso al nacer (gr)	2.930	DM	-1.405	(p=0,005)	
				Edad (días)	44	DM	35	(p=0,046)	
				FiO ₂ máxima	40%	DM	60%	(p=0,003)	
Flamant¹⁸⁰ 2005	151	I	CR						3/5(a, b, c); <1 año; Ingresados en UCIP por insuficiencia respiratoria por infección VRS; No hay variables predictivas de mortalidad RGC: corresponde al riesgo de toda la muestra
DBP				ECMO	9,2%*	ORa	11,8	2,2 a 63,1	
DBP				Duración de VM ≥ 6 días	51%*	ORa	11,9	1,4 a 100	
Edad gestacional <32 SG				Duración de VM ≥ 6 días	51%*	ORa	4,2	1,3-13,7	
Colonización bacteriana traqueal				Duración de VM ≥ 6 días	51%*	ORa	3,4	1,5-7,7	
Oxigenoterapia neonatal				Duración de VM ≥ 6 días	51%*	ORa	3,4	1,2-10,4	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores pronóstico de gravedad									
Pacientes ingresados en UCI									
Kneyber ¹⁶¹ 2005	82	I	CR						
Prematuridad				Ventilación mecánica	11,8%	IA	41,5%	(p=0,003)	3/5(a, c, d); <12 meses; Ingreso UCIP por IRA baja VRS+; Infección bacteriana: hemocultivo o aspirado traqueal; Efecto paradójico: prematuros menor riesgo infección bacteriana
				Infección pulmonar bacteriana	41%	IA	11,8%	(p=0,05)	
Thorburn ¹⁶⁴ 2006	165	I	CP						
Crecimiento bacteriano en LBA				Días de VM (medianas)	4	DM	2	(p<0,01)	4/5(a,b,c,d); Lactantes ingresados en UCI con VM por BA VRS+; No diferencias en mortalidad
Almeida ¹⁶⁵ 2007	29	I	CP						
Cociente Vd/Vt				Cociente PaO ₂ /FiO ₂ <200		DM	-	(p=0,03)	2/5(a, c); Pacientes <12 meses con BA en UCI con VM; Correlación + de Vd/Vt (espacio muerto/volumen corriente) PaCO ₂ e índice de oxigenación
López Guinea ¹²⁵ 2007	284	I	CR						
Pausas de apnea				Ventilación mecánica	20%	IA	36%	(p<0,01)	2/5(a, c); <2 años; Ingreso en UCI por BA; Factores de riesgo: <6 semanas, prematuridad, enfermedad crónica pulmonar o neurológica u otra, cardiopatía o inmunodeficiencia; Mortalidad sólo asociada a enfermedad crónica grave previa. No ajuste multivariante
				Estancia UCI (días)	4,7	DM	1,7	(p=0,001)	
RX tórax complicada				Ventilación mecánica	13%	IA	34%	(p=0,0001)	
				Estancia UCI (días)	4,1	DM	1,9	(p=0,001)	
Factores de riesgo				Ventilación mecánica	22%	IA	38%	(p<0,05)	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores pronóstico de gravedad									
Pacientes ambulatorios/urgencias									
Shaw¹²² 1991	213	U	CP						
Aspecto tóxico				Ingreso hospitalario	35%*	RR	4,56	2,71 a 7,69	3/5(a, c, e); <13 meses; Atendidos en urgencias por BA; RGC: riesgo global Análisis discriminante multivariante: aspecto tóxico (Se 76%; Es 76%), edad gestacional <34 sem (Se 27%; Es 95%), edad <3m (Se 38%; Es 83%), FR ≥70 (Se 29%; Es 95%), SatO ₂ <95% (Se 32%; Es 98%) y atelectasia Rx tórax (Se 21%; Es 98%); Validez modelo global : Se 76%; Es 91%; VPP: 81%; VPN 88%
Edad gestacional <34				Ingreso hospitalario	35%*	RR	2,55	1,86 a 3,50	
Edad <3 meses				Ingreso hospitalario	35%*	RR	1,93	1,36 a 2,74	
FR ≥70				Ingreso hospitalario	35%*	RR	2,60	1,90 a 3,57	
SatO ₂ <95%				Ingreso hospitalario	35%*	RR	3,44	2,38 a 4,98	
Atelectasia Rx tórax				Ingreso hospitalario	35%*	RR	2,70	1,97 a 3,70	
Kuppermann¹³² 1997	156/261	U	CP						2/5(a, c); <24 meses; Atendidos en urgencias por fiebre
Fiebre con BA vs sin BA				Bacteriemia	5,4%	IA	1,1%	(p=0,049)	
				Infección urinaria	13,6%	IA	1,9%	(p=0,001)	
Andrade¹⁶⁶ 1998	42	A	CP	Otitis aguda (Timpanocentesis)		IA	53%		3/5(a,c,d); 2-24 meses; ingresan 50%
Trefny¹⁸⁴ 2000	99/73	A	CC	Ingreso vs ambulatorio					0/5; <12 meses; Infección por VRS (la mayoría bronquiolitis ingresadas (casos) o ambulatorias (controles); No diferencias riesgo de ingreso por prematuridad o cardiopatía
Ingreso vs ambulatorio				Atopia familiar	35%	OR	3,15	1,54 a 6,44	
				Edad (media)	6,2	DM	-1,7	(p<0,001)	
Levine¹³⁷ 2004	1.248	U	ET						4/5(a, b, c, d); <60 días; Atendidos en urgencias por fiebre; Infección bacteriana grave: bacteriemia, ITU, meningitis bacteriana o enteritis bacteriana
Fiebre con VRS+ vs VRS-				Infección bacteriana grave	12,5%	ORa	0,58	0,33 a 0,99	
Fiebre con BA vs sin BA				Infección bacteriana grave	12,5%	OR	0,53	0,28 a 1,01	
Martínez-Baylach⁷⁹ 2004	229	U	CC						2/5(a, b); <1 año; Atendidos en urgencias por BA; Comparación <4 meses con >8 meses; NO ajuste multivariante
Edad <4 meses				Ingreso hospitalario	5,4%	IA	31,6%	(p<0,001)	
				Ingreso en UCI	3,6%	IA	15,8%	(p<0,001)	
Walsh^{182, 183} 2004	118	U	CR						3/5(c,d,e); Atendidos en urgencias por BA (la mayoría <2 años); Evaluación de predicción de ingreso: muestra derivación (118) y validación (182); RGC: riesgo global en muestra derivación
Trabajo respiratorio				Ingreso hospitalario	69%*	ORa	3,39	1,29 a 8,92	
Deshidratación (punto por grado)				Ingreso hospitalario	69%*	ORa	2,54	1,34 a 4,82	
Edad (por cada mes)				Ingreso hospitalario	69%*	ORa	0,86	0,76 a 0,97	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores pronóstico de gravedad									
Pacientes ambulatorios/urgencias									
Taquicardia (>percentil 97)				Ingreso hospitalario	69%*	ORa	3,78	1,05 a 13,57	Riesgo en muestra validación 24%; Validación: Se 91%, Es 60%; * Corrigiendo por riesgo Se 91%, Es 83%
Somech ¹⁸⁵ 2006	113/82	A	CC	Ingreso vs ambulatorio					0/5; Lactantes ingresados (casos) o ambulatorios (controles) con IRA por VRS; Ningún antecedente de riesgo se asoció a ingreso (edad, peso al nacer, edad gestacional, asma familiar, tabaco, guardería, número hermanos); Implicación de las variables estudiadas en la decisión de ingreso
Ingreso vs ambulatorio				Escala de Wang (media)	4,1	DM	3,8	(p<0,001)	
				SatO ₂	97,9	DM	-5,5		
				Auscultación anormal	9,7%	OR	29,46	12,62 a 68,79	
				RX tórax anormal	34,1%	OR	25,31	10,80 a 59,31	
				Fiebre	34,1%	OR	13,64	6,62 a 28,08	
Voets ¹⁶⁷ 2006	378	U	CP						2/5(a,c); 0,5-24 meses; Atendidos en urgencias por BA VRS+ Validez del modelo (al menos un criterio): Se 86%; Es 91%; CP+ 9,55
Edad <6 meses				Ingreso hospitalario	18,8%	RR	2,70	1,98 a 3,68	
FR >45				Ingreso hospitalario	14,6%	RR	4,38	3,16 a 6,06	
SatO ₂ <95%				Ingreso hospitalario	14,7%	RR	4,75	3,47 a 6,51	
Al-Shawwa ¹⁸⁶ 2007	367	A	CC						2/5(a,b); <2 años; Atendidos por BA a nivel ambulatorio; No control de diferencias asociadas a tratamientos recibidos por grupos; RGC: riesgo de ingreso conjunto
VRS+				Ingreso hospitalario	17%	OR	5,39	2,7 a 10,6	
Exposición a tabaco				Ingreso hospitalario	17%*	OR	2,39	1,2 a 4,9	
Rovira Girabal ¹⁴¹ 2008	127	U	ET						4/5(a,b,d,e); <90 días; Atendidos en urgencias por BA con fiebre (≥38°C); Infección orina (4,7%) Neumococo en hemocultivo (1,6%); LCR -
BA febril <28 días vs 29-90 días				Urocultivo positivo (sonda)	2,1%	OR	5,47	1,05 a 28,52	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores pronóstico de gravedad									
Otros estudios									
Shay¹⁸⁹ 2001	1806	P	Ec						
Raza negra vs blanca				Mortalidad/100.000 <1 año	2,4	RR	2,4	2,1 a 2,7	3/5(a,b,e); Registro de mortalidad; En 1997 tasa por 100.000 nacidos vivos asociada a diagnóstico de BA en <5 años 0,65 y <1 año 2,4
Sexo masculino vs femenino				Mortalidad/100.000 <1 año	2,4	RR	1,5	1,3 a 1,6	
Holman¹⁸⁷ 2003	229/2336	P	CC						
Peso nacer <1500				Mortalidad asociada a BA		ORa	13,9	5,2 a 37	4/5(a, b, c, d); Estadísticas de mortalidad asociada a diagnóstico de BA Otras variables asociadas a mortalidad son 2º o más hijo vs 1º, edad materna <24 años vs >24 años; Educación materna <11 años; Estas variables sugieren la existencia de un factor socioeconómico no controlado
Peso nacer 1500-2499 g				Mortalidad asociada a BA		ORa	3,0	1,7 a 5,3	
Apgar 5 min 0-7				Mortalidad asociada a BA		ORa	4,5	2,1 a 9,6	
Tabaco en gestación				Mortalidad asociada a BA		ORa	1,6	1,0 a 2,6	
Struck¹⁸⁸ 2004	91		H/ U						
VRS subgrupo A; conglomerado 2 vs 3 del gen de la proteína C	35/21			Gravedad (neumonía o SatO2<91)	26%*	OR	7	1,6 a 49	3/5(c,d,e); <3 años; IRA baja por VRS subgrupo A ambulatorios o ingresados; Gravedad por grupos neumonía o SatO2<91

Anexo PN-2.- Tabla simplificada de evidencias sobre escalas de valoración de síntomas o gravedad

Escala (intervalo)/ Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Escalas de valoración de síntomas o gravedad									
Wood ²⁰¹ 1971	18	H	CP						
Escala de Wood-Downes (0-10)				Correlación con PaCO ₂ Correlación con PaO ₂		ρ ρ	0,69 0,44	(p<0,001) (p<0,05)	2/5(a,c); 380 mediciones en 18 niños ingresados con status asmático Escala predictiva de fallo respiratorio (5 ítems de 2 puntos): PaO ₂ o cianosis, tiraje, ruidos inspiratorios, sibilancias espiratorias y nivel de conciencia; ≥5 fallo respiratorio inminente; ≥7 + PaCO ₂ >65 fallo respiratorio instaurado
Lowell ¹⁹⁵ 1987	30	U	ECA						
RDAI (0-17) (sibilantes/retracciones)				Respuesta a adrenalina <4 puntos	93%	RAR	49,1%	21,3 a 76,9	4/5(a,b,c,d); <2 años con sibilantes; ECA adrenalina vs placebo; Diseño original de RDAI; Esta escala se complementa con la FR (RACS: Cambios en RDAI + cambios frecuencia respiratoria >10%: 1 punto)
Sibilantes (RDAI 0-8)				Concordancia interobservador		Kp	0,90		
Retracciones (RDAI 0-9)				Concordancia interobservador		Kp	0,64		
Klassen ¹⁹⁶ 1991	61	U	ECA						
RDAI (0-17) (sibilantes/retracciones)				Concordancia interobservador Respuesta a salbutamol		K DM	0,94 2,5	0,04	3/5(a,b,d); <24 meses con sibilantes; ECA salbutamol vs placebo No correlación con cambios de FR o SatO ₂
Wang ¹⁹⁷ (PICNIC) 1996	137	H	ET						
Antecedente de apneas				Concordancia interobservador		K	0,89	0,79 a 1	4/5(a,c,d,e); <2 años o >2 años con enfermedad crónica; Ingresados por IRA baja VRS+ No se examina escala conjunta, sólo antecedentes, signos o mediciones aislados
Cianosis				Concordancia interobservador		K	0,75	0,49 a 1	
Frecuencia respiratoria				Concordancia interobservador		ρ	0,75		
Retracciones				Concordancia interobservador		K	0,57	0,43 a 0,71	
Saturación de oxígeno				Concordancia interobservador		Kp	0,62	0,50 a 0,74	
Liu ¹⁹⁹ 2004	55	H	CP						
Escala propia (1-12) en BA	17			Concordancia interobservador		Kp	0,64	0,45 a 0,82	3/5(a,c,d); 0-19 años; Asma, BA (17), sibilantes y neumonía; 165 pares de observaciones Escala clínica (1-12 puntos): FR (por edades), tiraje, disnea (alimentación, vocalización, agitación-somnolencia-confusión) y auscultación (sibilancias)
Frecuencia respiratoria				Concordancia interobservador		Kp	0,36	0,26 a 0,46	
Retracciones				Concordancia interobservador		Kp	0,39	0,28 a 0,52	
Disnea				Concordancia interobservador		Kp	0,53	0,41a 0,65	
Auscultación(sibilancias)				Concordancia interobservador		Kp	0,43	0,31a 0,56	

Escala (intervalo)/ Componente Autor año	N	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Escalas de valoración de síntomas o gravedad									
Santanello ²⁰⁰ 2005	116	A	CP						
Diario de síntomas post-BA				Consistencia interna (α Cronbach)		α		0,85-0,90	4/5(a,b,c,e); 5-15 meses; Seguimiento tras ECA montelukast vs placebo en BA; Diario de síntomas: tos diurna, sibilancias, disnea y tos nocturna (0-5; 0 no síntomas ni afectación; 5 síntomas o afectación muy graves)
				Concordancia test-retest		CCI	0,71		
				Correlación con uso de β_2+		ρ		0,35-0,45	
Walsh ¹⁹⁸ 2006	146	U	ET						
Escala propia				Concordancia interobservador		Kp	0,68		3/5(a,b,c); <18 meses; BA atendidos en urgencias Escala de gravedad de síntomas ([retracciones x 1,221]+ [frecuencia cardiaca >P97 x 1,330] + [edad en meses x -0,150] + [deshidratación leve (1), moderada (2) o grave (3) x 0,933]): Interpretación: leve < -0,654 < moderada < 1,866 > grave; Escala compleja
Retracciones costales				Concordancia interobservador		K	0,30		
Deshidratación				Concordancia interobservador		Kp	0,30		
Sibilancias				Concordancia interobservador		K	0,19		
Crepitantes				Concordancia interobservador		K	0,12		

Anexo PN-3.- Tabla simplificada de los trabajos sobre frecuencia de asma postbronquiolitis.

Tipo de Población Autor año país	N (CE/CC)	E	IRA	D	Medida de riesgo	Riesgo	Calidad. Comentarios
Frecuencia de asma postbronquiolitis							
Rooney ²²⁴ 1971 Australia Ingreso por BA VRS+ <18 meses	62	H	BA VRS	CP	Sibilantes a los 2-7 años	56,5%	3/5 (a,b,d)
Sims ²³⁰ 1978 Reino Unido Ingreso por BA VRS+ lactantes	35/35	H	BA VRS	CP	Sibilantes en algún momento a los 8 a.	51,4%	3/5 (a,b,d)
					Sibilantes en 2 años previos a los 8 a.	22,8%	
Mok ²¹⁴ 1982 Reino Unido Ingreso por IRA baja <1 año	200/200	H	IRA	CP	Sibilantes en cualquier momento a 7 a.	47%	2/5 (a, d)
					Sibilantes en último año a 7 años	10%	
					Asma establecido (7 años)	8,5%	
					Uso broncodilatadores último año (7 a.)	11%	
Pullan ²²¹ 1982 Reino Unido Ingreso por IRA baja VRS+ <1 año	180/111	H	IRA VRS	CP	Sibilantes a cualquier edad a los 10 a.	42%	2/5 (a,d); Las IRA baja incluyen 109 BA; Encuesta de síntomas
					Sibilantes primeros 4 años	38%	
					Sibilantes últimos 2 años a los 10 a.	22%	
Murray ²¹⁵ 1992 Reino Unido Ingreso por BA <1 año	101/73	H	BA	CP	Sibilantes último año a los 5 años	42,5%	3/5 (a,d,e)
Osundwa ²⁴⁴ 1993 Qatar Ingreso por BA VRS+ <1 año	70/70	H	BA VRS	CR	Sibilantes recurrentes (≥3) a los 2 años	44%	2/5 (c,d)
Noble ²¹⁷ 1997 Reino Unido Ingreso por BA <1 año	101/73	H	BA	CP	Sibilantes último año a los 9,5 años	47%	2/5 (a,e); Encuesta de síntomas de asma (asma no definido)
					Asma último año a los 9,5 años	39%	
Stein ²³³ 1999 USA IRA baja <3 años	519/369	P	IRA	CP	Sibilantes infrecuentes (≤3/a.) a 6 años	18,9%	4/5 (a,c,d,e)
					Sibilantes infrecuentes (≤3/a.) a 8 años	18,6%	
					Sibilantes infrecuentes (≤3/a.) a 11 años	17%	
					Sibilantes infrecuentes (≤3/a.) a 13 años	17,1%	
					Sibilantes frecuentes (>3/a.) a 6 años	8,2%	
					Sibilantes frecuentes (>3/a.) a 8 años	8,3%	
					Sibilantes frecuentes (>3/a.) a 11 años	10,3%	
Sibilantes frecuentes (>3/a.) a 13 años	8,7%						
Weber ²³⁴ 1999 Gambia Ingreso por IRA baja VRS+ <1 año	105 / 105 / 102	H	IRA VRS	CP	Sibilantes a los 19-25 meses	14%	3/5 (a,c,d)

Tipo de Población Autor año país	N (CE/CC)	E	IRA	D	Medida de riesgo	Riesgo	Calidad. Comentarios
Frecuencia de asma postbronquiolitis							
Albernaz ²⁰⁴ 2000 Brasil Ingreso por BA <3 años	105/210	H	BA	CP	Sibilantes recurrentes (≥2) al año	61,9%	1/5 (e)
Arribas ²⁰⁵ 2000 España Ingreso 1 ^{er} episodio de BA <1 año	97/52	H	BA	CP	Sibilantes episódicos a 9-14 años Asma con diagnóstico médico a 9-14 a.	41,2% 6,2%	1/5 (d)
Bont ²⁰⁶ 2000 Holanda Ingreso IRA baja VRS+ <13 meses	50/27	H	IRA VRS	CP	Sibilantes recurrentes (≥1) al año Asma con diagnóstico médico al año	59% 35%	2/5 (c,d)
Ehlenfield ²³⁸ 2000 USA Ingreso BA (sibilantes) VRS+ 2-18 meses	43	H	BA VRS	CR	Sibilantes recurrentes transitorios a 7 a. Sibilantes recurrentes persistentes a 7 a.	11,6% 34,8%	1/5 (a); Sibilantes recurrentes transitorios: se curan antes de los 4 años; persistentes: presentes en el último año.
Larouch ²⁴³ 2000 Canadá Ingreso por BA <18 meses	42/42	H	BA	CR	Asma con diagnóstico médico a 17-35 a.	38%	2/5 (a,d)
Reijonen ²²³ 2000 Finlandia Ingreso IRA con sibilantes <2 años	32	H	IRA	CP	Asma (≥2 episodios) a los 3 años	55%	3/5 (c,d,e); Datos de cohorte control no tratada (resto budesonida o cromoglicato)
Sigurs ²²⁸ 2000 Suecia Ingreso por BA VRS+ <1 año	47/93	H	BA VRS	CP	Asma a los 7,5 años Asma último año a los 7,5 años	30% 23%	4/5 (a,c,d,e); Asma: ≥3 episodios de obstrucción bronquial con diagnóstico médico
Calvo ²³⁶ 2001 España Ingreso por BA <2 años	170	H	BA	CR	Asma/sibilantes a ≤5 años Asma/sibilantes a los 6-9 años (>5 a.)	66,5% 35,3%	2/5 (a,e); Asma/sibilante: uso de broncodilatadores, corticoides o cromonas
Saga ²²⁵ 2001 Japón Ingreso por BA 10-24 meses	14/24	H	BA	CP	Asma a los 16 años	50%	0/5
Chung ²⁰⁸ 2002 Korea Ingreso por BA VRS+ <8 meses	30/10	H	BA VRS	CP	Sibilantes recurrentes al año	60%	2/5 (a,c); Sibilantes con diagnóstico médico
Kotaniemi-Syrjanen ²¹³ 2002 Finlandia Ingreso por sibilantes 1-23 meses	100	H	Sibilantes	CP	Asma a los 7,1 años	40%	3/5 (a,d,e); Asma: uso antiinflamatorios, o ≥2 episodios de sibilantes o tos prolongada (4 sem) sin infección + test de ejercicio alterado
Pala ²¹⁸ 2002 Suecia Ingreso por BA VRS+ <1 año	47/89	H	BA VRS	CP	Sibilantes a los 7,5 años Asma a los 7,5 años	46% 27%	3/5 (a,b,d); Asma: episodio de obstrucción bronquial confirmado por médico; Sibilantes: cualquier síntoma de obstrucción bronquial
Schauer ²²⁷ 2002 Alemania Ingreso por BA VRS+ <1 año	42/84	H	BA VRS	CP	Sibilantes recurrentes (≥3) al año	31%	3/5 (a,d,e)

Tipo de Población Autor año país	N (CE/CC)	E	IRA	D	Medida de riesgo	Riesgo	Calidad. Comentarios
Frecuencia de asma postbronquiolitis							
Juntti ²¹¹ 2003 Finlandia Ingreso por IRA VRS+ <2 años	76/76	H	IRA VRS	CP	Sibilantes cualquier momento a 6-10 a. Sibilantes últimos 12 meses a 6-10 a. Asma cualquier momento a 6-10 a. Asma antes de los 3 años	62% 22% 26% 14,4%	3/5 (a,c,d)
Sampalis ²²⁶ 2003 Canadá Ingreso prematuros 33-35 SG por IRA baja VRS+ <1 año	2.415	H	IRA VRS	CP	Ingreso por asma a los 2 años	5,3%	3/5 (a, c, d); Estudio de riesgo de mortalidad (con alto riesgo de muerte súbita en cohorte expuesta)
Singleton ²³¹ 2003 USA Ingreso por IRA VRS+ <2 años	95/113	H	IRA VRS	CP	Asma/hiperreactividad bronquial a 2-4 a. Sibilantes último año a los 5-8 años	27% 43%	3/5 (a,d,e)
Bont ²⁰⁷ 2004 Holanda Ingreso IRA baja VRS+ <13 meses	140	H	IRA VRS	CP	Sibilantes algún momento a los 3 a. Sibilantes últimos 12 meses a los 3 a.	60% 42%	3/5 (a,c,d); Descenso de episodios de sibilancias >50% durante el primer año
Goetghebuer ²⁴¹ 2004 Reino Unido Ingreso por BA VRS+ <1 año	134/752	H	BA VRS	CR	Sibilantes recurrentes a los 6 a. Sibilantes persistentes (último año) 6 a.	65,6% 34,3%	1/5 (c)
Gómez ²⁴² 2004 España Ingreso por BA viral <1 año	71/32	H	BA	CR	Asma con diagnóstico médico a 19-24 a.	25,3%	1/5 (a); Valoración síntomas 10 años previos
Korppi ²¹² 2004 Finlandia Ingreso por IRA baja <2 años	51/45	H	IRA	CP	Asma con diagnóstico médico a 18-20 a. Asma con síntomas último año 18-20 a.	17% 22%	4/5 (a,b,d,e); Asma: diagnóstico médico ± sibilantes o tos prolongada. Actual: uso antiinflamatorios o sibilantes + PEF alterado
Soferman ²³² 2004 Israel Ingreso por BA VRS+ 2-14 meses	19	H	BA VRS	CP	Sibilantes recurrentes (1/mes) al año	68,4%	3/5 (b,c,d)
Fjaerli ²³⁹ 2005 Holanda Ingreso por BA lactantes	57/64	H	BA	CR	Sibilantes recurrentes (≥3) a los 7 a. Asma diagnosticado por médico a 7 a.	51% 54%	2/5 (a,b); Alto porcentaje de casos con IRA baja previas (43% de los casos VRS+ vs 32% de los VRS-)
Hyvarinen ²⁰⁹ 2005 Finlandia Ingreso por BA <2 años	81	H	BA	CP	Asma I a los 13,5-16 años Asma II (broncodilatadores) a 13,5-16 a.	14% 23%	2/5 (a,d); Asma I: sibilantes agudos tratados en hospital o centro de salud, o antiinflamatorios; Asma II: Asma I y/o broncodilatadores en casa
Nagayama ²¹⁶ 2005 Japón Ingreso por BA VRS+ lactantes	142	H	BA VRS	CP	Consultas sibilantes recurrentes a 4-8 a.	17%	0/5; Importantes pérdidas; 11 casos no ingresaron
Pitrez ⁶⁷ 2005 Brasil Ingreso por BA <6 meses	45	H	BA	CP	Sibilantes recurrentes (≥2) al año	72%	1/5 (b); Muestra sesgada con pérdidas

Tipo de Población Autor año país	N (CE/CC)	E	IRA	D	Medida de riesgo	Riesgo	Calidad. Comentarios
Frecuencia de asma postbronquiolitis							
Sigurs ²²⁹ 2005 Suecia Ingreso por BA VRS+ <1 año	46/92	H	BA VRS	CP	Asma a los 13 años	37%	4/5 (a,c,d,e); Asma: ≥3 episodios de obstrucción bronquial con diagnóstico médico
					Asma último año a los 13 años	28%	
Sznajder ²⁴⁵ 2005 Francia Urgencias por BA (1°) <1 año	128	U	BA	CR	Sibilantes en algún momento a los 5-6 a.	75,8%	2/5 (c,d)
					Asma (≥1) en último año a 5-6 a.	36,7%	
Al-Shawwa ²³⁵ 2006 USA 1 ^{er} episodio de sibilancias <2 años	155	A	Sibilantes	CR	Sibilantes recurrentes (≥1) al año	48,3%	2/5 (a,d)
Piippo-Savolainen ²²⁰ 2006 Finlandia Ingreso por BA <2 años	83	H	BA	CP	Asma diagnóstico médico a 18-20 a.	29%	3/5 (a,c,d); 27% pacientes con sibilantes previos
García-García ²⁴⁰ 2007 España Ingreso por BA VRS+ <2 años Ingreso por BA metapneumovirus <2 a.	55/30	H	BA	CR			3/5 (a,c,e); Episodios con diagnóstico médico. Muestra escasa, riesgo de sesgo de selección.
	32				Asma (≥3 episodios) a los 3-5 años	62,5%	
	23				Asma (≥3 episodios) a los 3-5 años	69,6%	
Hyvarinen ²¹⁰ 2007 Finlandia Ingreso por IRA+sibilantes <2 años	100	H	IRA	CP	Asma a los 10,9-13,7 años	40%	2/5 (a,d); Asma: uso antiinflamatorios, o sibilantes recurrente + test ejercicio positivo
Piippo-Savolainen ²¹⁹ 2007 Finlandia Ingreso por BA VRS- <2 años Ingreso por BA VRS+ <2 años	83	H	BA	CP			2/5 (a,d); Importante porcentaje de casos no clasificados; 27% pacientes con sibilantes previos
	22				Asma diagnóstico médico a 18-20 a.	41%	
	22				Asma diagnóstico médico a 18-20 a.	18%	
Ramsey ²²² 2007 USA BA en <1 año con riesgo atópico	56	P	BA	CP	Asma a los 7 años:	17,9%	5/5 (a,b,c,d,e); Asma: diagnóstico médico + 1 episodio año previo
Cassimos ²³⁷ 2008 Grecia Ingreso por BA VRS+ <1 año	189/60	H	BA VRS	CR	Asma a los 5-9 años	57,1%	2/5 (a,e); Asma si 2 criterios de: diagnóstico médico, >1 tratamiento antiasma y síntomas

Anexo PN-4.- Tabla simplificada de los trabajos sobre factores de riesgo de asma postbronquiolitis.

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de asma postbronquiolitis									
Sims ²³⁰ 1978 Reino Unido Ingreso por BA VRS+ lactantes	35/35	H	CP	Sibilantes en algún momento a 8 a.	2,8%	RR	9	2,26 a 35,91	3/5 (a,b,d); Cohorte no expuesta: escolares emparejados por edad, sexo y clase social Otros parámetros función pulmonar y test de metacolina alterados
				Función pulmonar; PEF (l/min)	265	DM	-28	(p<0,02)	
Mok ²¹⁴ 1982 Reino Unido Ingreso por IRA baja <1 año	200/200	H	CP	Sibilantes cualquier momento a 7 a.	17%	RR	2,79	1,99 a 3,92	2/5 (a, d); Cohorte expuesta: ingreso por IRA baja <1 año; Cohorte no expuesta: escolares emparejados por edad, sexo y talla Diagnóstico de asma no definido Cohorte expuesta: peor función pulmonar y test de ejercicio
				Sibilantes en último año a 7 años	1%	RR	10,50	2,49 a 44,19	
				Asma establecido (7 años)	2,5%	RR	3,40	1,28 a 9,04	
				Uso broncodilatadores último año 7 a.	4%	RR	2,44	1,15 a 5,18	
Pullan ²²¹ 1982 Reino Unido Ingreso IRA baja VRS+ <1 año	180/111	H	CP	Sibilantes a cualquier edad a los 10 a.	19%	OR	2,24	1,45 a 3,45	2/5 (a,d); Ingreso por IRA baja VRS+ <1 año; Las IRA baja incluyen 109 BA; Encuesta de síntomas Importantes diferencias entre cohortes (tabaquismo y hermanos mayores) Menor riesgo de prick cutáneo positivo en cohortes expuesta.
				Sibilantes primeros 4 años	15%	OR	2,51	1,54 a 4,09	
				Sibilantes últimos 2 años a los 10 a.	13%	OR	1,77	0,98 a 3,18	
				Medicación antiasmática actual a 10 a	5%	DP	0%	ns	
				Test ejercicio caída FEV ₁ >15%	5%	DP	11%	(p<0,05)	
				Función pulmonar (% PEF para talla)	111%	DM	-10	(p<0,005)	
Murray ²¹⁵ 1992 Reino Unido Ingreso por BA <1 año	101/73	H	CP	Sibilantes último año a los 5 años	15,1%	RR	1,78	1,26 a 2,50	3/5 (a,d,e); Cohorte no expuesta: escolares reclutados a los 5 años de similar edad, raza, área y tabaquismo materno no ingresados por bronquiolitis
				Medicación profiláctica último año 5 a.	4,1%	DP	5,5%	ns	
				Broncodilatadores último año a 5 a.	5,5%	DP	27,4%	(p<0,0001)	
Osundwa ²⁴⁴ 1993 Qatar Ingreso por BA VRS+ <1 año	70/70	H	CR	Sibilantes recurrentes (≥3) a 2 años	12,9%	RR	3,44	1,77 a 6,69	2/5 (c,d); Cohorte no expuesta: ingresos coetáneos por problema no respiratorios
Noble ²¹⁷ 1995 Reino Unido Ingreso por BA <1 año	101/73	H	CP	Sibilantes último año a los 9,5 años	17%	ORa	3,59	1,31 a 9,81	2/5 (a,e); Encuesta de síntomas de asma (asma no definido)
				Asma último año a los 9,5 años	13%	ORa	4,43	1,63 a 12	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de asma postbronquiolitis									
Reijonen ²⁵² 1997 Finlandia	100	H	CP						
Proteína catiónica eosinófilo >8				Recurrencia de sibilantes a 16 sem.	40%	DP	36%	(p<0,01)	3/5 (c,d,e); Ingresos por IRA con sibilantes y dificultad respiratoria <2 años; Cohortes tratadas con budesonida (34), cromoglicato (34) y control (32)
				Recurrencia de sibilantes a 16 sem.	40%		Se 41%	Es 87%	
Proteína catiónica eosinófilo >16				Recurrencia de sibilantes a 16 sem.	45%	DP	41%	(p<0,01)	Proteína catiónica del eosinófilo al ingreso
				Recurrencia de sibilantes a 16 sem.	45%		Se 26%	Es 96%	
Stein ²³³ 1999 USA	519/369	P	CP						
IRA baja por VRS <3 años				Sibilantes infrecuentes (≤3/a.) a 6 a.		ORa	3,2	2,0 a 5,0	4/5 (a,c,d,e) Cohortes expuesta y no expuesta proceden de cohorte de Tucson. Sibilantes infrecuentes para IRA por otros agentes OR 1,8 (1,1 a 2,9), o sin virus identificado OR 1,6 (1,1 a 2,4); No cambia con edad Sibilancias frecuentes para IRA VRS- OR 2 (1,1 a 3,5), independiente de la edad No asociación entre IRA baja y posterior status atópico IRA baja por VRS menor volumen espiratorio forzado a los 11 años
				Sibilantes infrecuentes (≤3/a.) a 8 a.		ORa	2,5	1,5 a 4,3	
				Sibilantes infrecuentes (≤3/a.) a 11 a.		ORa	1,7	1 a 2,9	
				Sibilantes infrecuentes (≤3/a.) a 13 a.		ORa	1,4	0,7 a 2,7	
				Sibilantes frecuentes (>3/a.) a 6 a.		ORa	4,3	2,2 a 8,7	
				Sibilantes frecuentes (>3/a.) a 8 a.		ORa	1,9	0,9 a 4,2	
				Sibilantes frecuentes (>3/a.) a 11 a.		ORa	2,4	1,3 a 4,6	
				Sibilantes frecuentes (>3/a.) a 13 a.		ORa	1,4	0,7 a 2,6	
Weber ²³⁴ 1999 Gambia	105 / 105 / 102	H	CP	Sibilantes a los 19-25 meses; Casos/100 niños/mes	0,3	RDI	7,33	3,10 a 17,54	3/5 (a,c,d); Cohorte no expuesta I: emparejados por edad y domicilio de época epidémica; Cohorte no expuesta II: época no epidémica
Albernaz ²⁰⁴ 2000 Brasil	105/210	H	CP						
Ingreso por BA <3 años				Sibilantes recurrentes (≥2) al año	23,3%	ORa	4,9	2,9 a 8,3	1/5 (e); Ingresados por BA <3 años; Cohorte control poblacional aleatoria (en este grupo factor de riesgo: hermanos <5 años)
Arribas ²⁰⁵ 2000 España	97/52	H	CP						
Ingreso 1 ^{er} episodio BA <1 a.				Test metacolina positivo a 9-14 a.	25,9%	OR	10,6	3,8 a 29,2	1/5 (d); Cohorte no expuesta y sin enfermedad respiratoria o alergia; En expuestos con/sin sibilantes posteriores Test de metacolina+ OR 6,5 (2,3 a 18,6)
				Prick test positivo a 9-14 a.	5,7%	OR	8,0	2,3 a 27,8	
Bont ²⁰⁶ 2000 Holanda	50/27	H	CP						
Interleukina-10				Número episodio de sibilantes al año		ρ	0,42	(p=0,004)	2/5 (c,d); Ingreso IRA baja VRS+ <13 meses

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de asma postbronquiolitis									
Ehlenfield ²³⁸ 2000 USA	43	H	CR						
Eosinofilia al ingreso				Sibilantes persistentes a los 7 años	22%	OR	4,5	1,2 a 17,2	1/5 (a); Ingreso BA (sibilantes) VRS+ 2-18 meses; No ajuste multivariante Capacidad predictiva de la eosinofilia: Se: 60% (36% a 80%), Es: 75% (57% a 87%)
Larouch ²⁴³ 2000 Canadá	42/42	H	CR						
Ingreso por BA <18 meses				Asma diagnóstico médico a 17-35 a.	38%	RR	3,20	1,29 a 7,94	2/5 (a,d); Cohorte Control: 42 sujetos sin ingreso por bronquiolitis emparejados por edad y sexo Revisión de registros hospitalarios
				Hiperreactividad bronquial (test de metacolina PC ₂₀ <8 mg/ml)	29%	RR	2,17	1,27 a 3,70	
				FEV ₁ /FVC media (% predicho)	87	DM	-7	(p<0,0001)	
Nafstad ²⁵⁰ 2000 Noruega	3048	P	CP						
IRA baja <12 meses				Asma a los 4 años	6,5%*	ORa	11,6	8,3 a 16,2	4/5 (a,c,d,e); Cohorte de recién nacidos; Asma: diagnóstico médico o síntomas en 12 meses previos; Obstrucción bronquial: ≥2 episodios de síntomas o 1 de >1 mes.
Obstrucción bronquial <2 años				Asma a los 4 años	6,5%*	ORa	12,9	9,1 a 18,2	
Reijonen ²²³ 2000 Finlandia	100	H	CP						
Edad > 12 meses				Asma (≥2 episodios) a los 3 años	20%	ORa	4,1	1,6 a 10,4	3/5 (c,d,e); Ingresos por IRA con sibilantes y dificultad respiratoria <2 años; Cohortes tratadas con budesonida (34), cromoglicato (34) y control (32) Presencia de mascota en el hogar disminuye el riesgo de asma.
Antecedente de sibilancias				Asma (≥2 episodios) a los 3 años	5%	ORa	6,8	1,4 a 34,4	
Dermatitis atópica				Asma (≥2 episodios) a los 3 años	16%	ORa	3,4	1,2 a 9,4	
Prick test alimentos a los 8 mes.				Asma (≥2 episodios) a los 3 años	7%	ORa	9,5	2,5 a 36,7	
VRS+				Asma (≥2 episodios) a los 3 años	41%	ORa	0,3	0,1 a 0,8	
Sigurs ²²⁸ 2000 Suecia	47/93	H	CP						
Ingreso por BA VRS+ <1 año				Asma a los 7,5 años	3%	ORa	12,7	3,4 a 47,1	4/5 (a,c,d,e); Controles no expuestos: niños del mismo centro de salud, edad y sexo; Asma: ≥3 episodios de obstrucción bronquial con diagnóstico médico
				Asma último año a los 7,5 años	2%	OR	10,88	2,51 a 47,11	
Adler ²⁴⁶ 2001 USA	86/78	H	CP						
IRA baja por VRS				Hiperreactividad bronquial (metacolina) a los 12-19 meses	-	β	-0,29	ns	0/5; Tabaquismo parental, asma materno y la exposición a hongos se asocian a menor capacidad residual funcional
Calvo ²³⁶ 2001 España	170	H	CR						
Asma familiar				Asma/sibilantes a ≤5 años	66,5%*	ORa	1,97	0,94 a 4,14	2/5 (a,e); Ingreso por BA <2 años Capacidad predictiva de la eosinofilia >1% para sibilancias ≤5 años Se 46%; Es 73,4%; Para sibilancias a los 6-9 años: Se 48,3%; Es 65,4%
				Asma/sibilantes a los 6-9 años	35,3%*	ORa	2,06	1,01 a 4,05	
Eosinofilia >1% al ingreso				Asma/sibilantes a ≤5 años	66,5%*	ORa	2,44	1,21 a 4,94	
				Asma/sibilantes a los 6-9 años	35,3%*	ORa	1,84	0,96-3,54	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de asma postbronquiolitis									
Chung ²⁰⁸ 2002 Korea	30	H	CP						
RANTES pg/ml				Sibilantes recurrentes al año	65	DM	68	(p<0,05)	2/5 (a,c); Ingresos por BA VRS+ <8 meses
Proteína catiónica del eosinófilo				Sibilantes recurrentes al año	21	DM	34	(p=0,06)	RANTES y Proteína catiónica eosinofílica (ng/ml) al ingreso Análisis expuestos con vs sin sibilantes
Kotaniemi-Syrjanen ²¹³ 2002 Finlandia	100	H	CP						
Episodios precoces de sibilantes				Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	4,29	1,02 a 17,99	3/5 (a,d,e); Ingreso por sibilantes 1-23 meses;
Dermatitis atópica				Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	4,11	1,42 a 11,84	Asma: uso antiinflamatorios, o ≥2 episodios de sibilantes o tos prolongada (4 sem) sin infección + test de ejercicio alterado
IgE total >60 kU/l				Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	3,41	1,03 a 11,33	Ajuste sólo por edad y sexo.
Eosinofilia				Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	7,02	2,26 a 21,79	
Etiología VRS				Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	0,22	0,07 a 0,72	
Prick test positivo				Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	5,22	1,79 a 15,22	
Rinitis alérgica				Asma a los 7,1 años	40%*	ORa	10,25	3,60 a 29,22	
Pala ²¹⁸ 2002 Suecia	47/89	H	CP						
Ingreso por BA VRS+ <1 año				Asma a los 7,5 años	1%	ORa	25,2	3,1 a 206	3/5 (a,b,d); Asma: episodio de obstrucción bronquial confirmado por médico;
				Sibilantes a los 7,5 años	1%	ORa	58	7 a 461	Sibilantes: cualquier síntoma; Cohorte no expuesta poblacional.
Ploin ²⁵⁴ 2002 Francia	80/160	A	CC						
BA (1º) <1 año				Asma a los 4-12 años		OR	5,8	3,2 a 10,7	3/5 (a,c,d); Casos: asmáticos activos; Controles: reclutados en consultas
Schauer ²²⁷ 2002 Alemania	42/84	H	CP						
Ingreso por BA VRS+ <1 año				Sibilantes recurrentes (≥3) al año	3,5%	ORa	8,9	1,4 a 55,9	3/5 (a,d,e); Cohorte no expuesta: 84 recién nacidos emparejados por nacimiento y sexo
Madre fumadora en embarazo				Sibilantes recurrentes (≥3) al año		ORa	6,5	1,5 a 27,2	
Cifuentes ²⁴⁸ 2003 Chile	138	U	CP						
BA VRS+ vs VRS-				Nº de episodios de sibilantes al año	2,34	DM	1,02	(p=0,06)	2/5 (a,e); BA (1º episodio de sibilantes) atendidas en urgencias <2 años;
				Sibilantes recurrentes al año		RRa	1,41	1,03-1,93	RRa regresión de Cox; no especifica si se analiza tiempo hasta recurrencias
BA VRS+ ingreso vs no ingreso				Nº de episodios de sibilantes al año	2,07	DM	2,11	(p=0,008)	Asma materno más frecuente en casos VRS+; dudas sobre ajuste; efecto paradójico protector (sólo en VRS+)
Asma materno				Sibilantes recurrentes al año		RRa	0,53	0,33 a 0,85	
Antecedentes de Rinitis				Sibilantes recurrentes al año		RRa	1,46	0,99 a 2,15	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de asma postbronquiolitis									
Juntti ²¹¹ 2003 Finlandia Ingreso por IRA VRS+ <2 años	76/76	H	CP	Sibilantes cualquier momento 6-10 a.	48%	OR	1,76	0,92 a 3,36	3/5 (a,c,d); Cohorte expuesta: Ingreso por IRA VRS+ <2 años; Cohorte no expuesta: controles poblacionales por edad y sexo No diferencias en espirometría
				Sibilantes últimos 12 meses a 6-10 a.	24%	OR	0,93	0,44 a 1,98	
				Asma cualquier momento a 6-10 a.	16%	OR	1,91	0,86 a 4,24	
				Asma antes de los 3 años	1%	OR	13,44	1,45 a 124	
				Prick positivo a 6-10 a.	43%	OR	0,11	0,04 a 0,36	
				IgE elevado a 6-10 a.	43%	OR	0,36	0,15 a 0,86	
				Atopia familiar	20%	OR	2,99	1,45 a 6,21	
				Asma en hermano	13%	OR	3,89	1,66 a 9,12	
Sampalis ²²⁶ 2003 Canadá Ingreso prematuros 33-35 SG por IRA baja VRS+ <1 año	2.415 / 20.254	H	CP	Ingreso por asma a los 2 años	1%	OR	8	6,7 a 9,6	3/5 (a, c, d); Cohorte no expuesta: poblacional emparejada por SG, sexo y residencia.
Singleton ²³¹ 2003 USA Ingreso por IRA VRS+ <2 años	95/113	H	CP	Asma/hiperreactividad bronqu. 2-4 a.	9%	RR	3,09	1,57 a 6,08	3/5 (a,d,e) Cohorte expuesta: muestra seleccionada de estudio mayor (dudas de sesgo de selección). Cohorte no expuesta: poblacional por edad y localidad No diferencias en asma >5 años
				Sibilantes último año a los 5-8 años	36%	DP	7%	ns	
				Tos productiva a 5-8 años		RR	1,67	1,14 a 2,44	
				Sibilancias con ejercicio a 5-8 años		RR	4,70	1,39 a 15,9	
Goetghebuer ²⁴¹ 2004 Reino Unido Alelo IL8-251A	134/752	H	CC	BA con vs sin sibilantes a los 6 a.		OR	1,86	1,1 a 3,1	2/5 (a,d): Casos ingresados con BA VRS+ con sibilantes posteriores; Controles: sin sibilantes posteriores (46) y sangre de cordón de recién nacidos (706)
				BA vs controles (sangre cordón)		ORa	2,2	0,9 a 5,7	
Gómez ²⁴² 2004 España Ingreso por BA viral <1 año	71/32	H	CR	Asma diagnóstico médico a 19-24 a.	6,2%	OR	5,9	1,1 a 23,47	1/5 (a); Ingreso por BA viral <1 año Cohorte no expuesta a BA: adultos voluntarios No diferencia en Prick test ni metacolina
				Tasa de pico espiratorio de flujo mL/s	7,94	DM	-0,94	(p=0,02)	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de asma postbronquiolitis									
Korppi ²¹² 2004 Finlandia Ingreso por IRA baja <2 años	51/45	H	CP	Asma diagnóstico médico a 18-20 a.	11%	ORa	1,40	0,36 a 5,35	4/5 (a,b,d,e); Cohorte expuesta: Ingreso por IRA baja <2 años; Cohorte no expuesta: niños emparejados por edad y sexo, de familias no atópicas Asma: diagnóstico médico ± sibilantes o tos prolongada. Asma actual: uso de antiinflamatorios, o bien sibilantes + PEF alterado
				Asma síntomas último año 18-20 a.	11%	ORa	2,09	0,58 a 7,61	
				Hiperreactividad bronquial (metacolina PD ₂₀ <4,900)	32%	ORa	1,76	0,68 a 4,52	
				Función pulmonar alterada	31%	ORa	5,27	1,60 a 17,35	
Fjaerli ²³⁹ 2005 Holanda Ingreso BA lactante	57/64	H	CR	Sibilantes recurrentes (≥3) a los 7 a.	14%	OR	6,3	2,6 a 15,2	2/5 (a,b); Ingresados por BA VRS+ (35) o VRS-(22); Cohorte control: 64 escolares, por edad sin ingreso respiratorio 1º año Alto porcentaje de casos con IRA baja previas (43% de los casos VRS+ vs 32% de los VRS-) Otros parámetros afectados: FEV1
				Asma diagnosticado por médico a 7 a.	8%	OR	14,1	4,9 a 40,3	
				Tratamiento de asma a 7 a.	8%	OR	6,4	2,2 a 18,5	
				Función pulmonar (FVC tras β ₂)	1,81	DM	-0,12	0,004 a 0,22	
Hyvarinen ²⁰⁹ 2005 Finlandia VRS+ vs VRS- Asma parental Sibilantes a los 2 años Dermatitis atópica al 0,5-1 a. Eosinofilia a los 0,5-1 a. Rinitis alérgica a los 13,5-16 a.	81	H	CP	Asma II a los 13,5-16 años	20%	OR	0,79	0,25 a 2,49	2/5 (a,d); Ingreso por IRA baja (BA o neumonía) <2 años; Asma I: sibilantes agudos tratados en hospital o centro de salud, o antiinflamatorios; Asma II: Asma I y/o broncodilatadores en casa Resultados similares para Asma I salvo para sibilantes a los 2 años que no es significativo
				Asma II a los 13,5-16 años	20%	OR	1,50	0,23 a 9,44	
				Asma II a los 13,5-16 años	20%	OR	4,21	1,06 a 16,69	
				Asma II a los 13,5-16 años	20%	OR	2,66	0,86 a 8,20	
				Asma II a los 13,5-16 años	20%	OR	11,45	1,24 a 105,49	
				Asma II a los 13,5-16 años	20%	OR	16,43	62,03 a 2.917	
Sigurs ²²⁹ 2005 Suecia Ingreso por BA VRS+ <1 año	46/92	H	CP	Asma a los 13 años	5,4%	OR	6,8	2,7 a 17,3	4/5 (a,c,d,e); Controles no expuestos: niños del mismo centro de salud, edad y sexo; Asma: ≥3 episodios de obstrucción bronquial con diagnóstico médico
				Asma último año a los 13 años	3,3%	ORa	10,1	3,4 a 29,8	
Al-Shawwa ²³⁵ 2006 USA Hospitalización VRS negativo Sexo masculino vs femenino	155	A	CR	Sibilantes recurrentes (≥1) al año	22%	OR	2,84	1,24 a 6,5	2/5 (a,d); 1 ^{er} episodio de sibilancias <2 años atendidos a nivel ambulatorio; No cohorte no expuesta.
				Sibilantes recurrentes (≥1) al año	47%	OR	6,28	2,84 a 13,88	
				Sibilantes recurrentes (≥1) al año	48,3%*	OR	2,57	1,25 a 5,28	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de asma postbronquiolitis									
Piippo-Savolainen ²²⁰ 2006 Finlandia	83	H	CP						3/5 (a,c,d); Ingresos por BA <2 años
Historia familiar de asma				Asma diagnóstico médico a 18-20 a.	29%*	OR	16,11	1,66 a 156,46	
				Función pulmonar alterada a 18-20 a.		OR	5,77	0,99 a 33,68	
Sibilancias <1 año				Hiperreactividad bronquial a 18-20 a.		OR	4,32	1,15 a 16,28	
Tabaquismo materno 1ª infancia				Asma diagnóstico médico a 18-20 a.		OR	4,1	1,2 a 14,3	
Broughton ²⁴⁷ 2007 Inglaterra	59	H	CP						2/5 (a,e); Prematuros <32 SG; Cohorte expuesta: 25 casos que tuvieron IRA baja por VRS. Pletismografía al año de edad corregida.
IRA baja VRS+	25			Resistencia aire al año (kPa/L/s)	1,84	DM	0,75	(p= 0,002)	
Ingreso IRA baja VRS	10			Capacidad residual funcional al año	27,5	DM	8,5	(p=0,003)	
Elphick ²⁴⁹ Reino Unido 2007		H	CP						1/5 (a); Ingreso por BA VRS+ (28) o sibilantes por VRS (9); Cohorte no expuesta: selección por fecha de nacimiento, etnia y código postal (77) Escaso tamaño muestral
Ingreso BA VRS+ <1 año	28/77			Uso de β_2 inhalado a los 3 años	6%	OR	1,7	0,4 a 7,8	
				Uso de corticoides inhalados a 3 a.	4%	OR	0,9	0,09 a 9,1	
				Visitas médicas (≥ 2) a los 3 años	5%	OR	2,1	0,5 a 2,1	
Ingreso sibilantes VRS+ <1 año	9/77			Uso de β_2 inhalado a los 3 años	6%	OR	8,6	1,6 a 47	
				Uso de corticoides inhalados a 3 a.	4%	OR	8,7	1,4 a 54	
				Visitas médicas (≥ 2) a los 3 años	5%	OR	10,8	1,9 a 60	
García-García ²⁴⁰ 2007 España	55/30	H	CR						3/5 (a,c,e); Episodios con diagnóstico médico. Muestra escasa, riesgo de sesgo de selección.
Ingreso BA VRS+				Asma (≥ 3 episodios) a los 3-5 años	13,3%*	ORa	10,1	2,5 a 40,1	
Ingreso BA metapneumovirus				Asma (≥ 3 episodios) a los 3-5 años	13,3%*	ORa	15,9	3,6 a 70,5	Cohorte control: muestra aleatoria de ingresos por enteritis por rotavirus
Rinitis alérgica				Asma (≥ 3 episodios) a los 3-5 años	13,3%*	ORa	4,9	1,2 a 19,9	
Prematuridad				Asma (≥ 3 episodios) a los 3-5 años	13,3%*	ORa	0,99	0,3 a 3,8	
Hermanos con atopia				Asma (≥ 3 episodios) a los 3-5 años	13,3%*	ORa	2,87	0,8 a 9,7	
Tabaquismo materno				Asma (≥ 3 episodios) a los 3-5 años	13,3%*	ORa	1,0	0,4 a 3,3	
Piippo-Savolainen ²¹⁹ 2007 Finlandia	83	H	CP						2/5 (a,d); Ingresos por BA <2 años Dudas sobre la adecuación del ajuste
VRS- vs VRS+				Asma diagnóstico médico a 18-20 a.	18%	ORa	8,34	1,18 a 58,69	

Comparación Autor año	N (CE/CC)	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Factores de riesgo de asma postbronquiolitis									
Piippo-Savolainen ²⁵¹ 2007 Finlandia	83	H	CP						
Eosinofilia al ingreso				Asma diagnóstico médico a 18-20 a.	29%*	ORa	8,34	1,18 a 58,69	3/5 (a,c,d); Ingresos por BA <2 años Dudas sobre la adecuación del ajuste; 27% pacientes con sibilantes previos No asociación estadística a otras edades
Eosinofilia a las 4-6 semanas				Asma diagnóstico médico a 2-3 a.		ORa	2,26	1,29 a 3,95	
				Asma diagnóstico médico a 3-4 a.		ORa	2,24	1,27 a 3,95	
				Asma diagnóstico médico a 8,5-10 a.		ORa	2,16	1,01 a 4,64	
Ramsey ²²² 2007 USA	56	P	CP						
BA en <1 año con riesgo atópico				Asma a los 7 años	8,6%	ORa	2,77	1,23 a 6,22	5/5 (a,b,c,d,e); Niños con algún padre atópico; Asma: diagnóstico médico + 1 episodio año previo; Sibilantes recurrentes: 2 episodios año previo
				Sibilantes recurrentes a los 7 años		ORa	2,61	1,14 a 5,94	
Simoes ²⁵³ 2007 Multicéntrico (6 país.)	191/230	H	CP						
Palivizumab				Sibilantes recurrentes (≥3) con diagnóstico médico a 2 años	16%	ORa	0,43	0,23 a 0,76	2/5 (c,e); Prematuros expuestos a palivizumab y que no ingresan por infección VRS y no expuestos; Cohortes heterogéneas
Cassimos ²³⁷ 2008 Grecia	189/60	H	CR						
Lactancia materna <3 meses				Asma a los 5-9 años	57,1%*	ORa	8,4	3,1-22,4	2/5 (a,e); Ingreso por BA VRS+ <1 año Asma si 2 criterios de: diagnóstico médico, >1 tratamiento antiasma y síntomas Cohorte no expuesta para estudio espirometría (60). Los pacientes con asma (108) tuvieron peor función pulmonar (FEV1, FEF50 y PEFr) que los casos sin asma y controles
Pruebas cutáneas positivas				Asma a los 5-9 años	57,1%*	ORa	7,1	2,8-18,1	
Sexo masculino				Asma a los 5-9 años	57,1%*	ORa	5	2,2-11,5	
Humedad en casa				Asma a los 5-9 años	57,1%*	ORa	2,9	1,3-6,3	
Fumadores en casa				Asma a los 5-9 años	57,1%*	ORa	4	1,8-9,2	

Anexo T-1.- Tabla simplificada de tratamiento: SALBUTAMOL

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Salbutamol nebulizado									
Salbutamol nebulizado vs placebo (SF)									
Schuh ⁴³⁵ 1990 Salbutamol 0,15 mg/Kg/dosis, 3 dosis cada hora	21	19	U	Porcentaje descenso FR	8%	IAB	11,6	(p= 0,015)	3/5 (b,c,d); Diferencias significativas, pero escasa importancia clínica (además, más de ingresos en GI)
				Cambio puntuación clínica (máx 3)	0,37	DM	0,49	(p= 0,007)	
				Porcentaje ingresos	5,2	IAR	13,8%	-5,8 a 33,4	
Ho ³⁰⁴ 1991 Salbutamol 2,5 mg, con diseño Cruzado con SF nebulizado	11	8	H	SatO2 a los 10 min	97,6%	DM	-2,6%	(p <0,05)	3/5 (b,c,d); Disminución de la SatO2 en GI, si bien la SatO2 de todos fue >95% en todo momento
				SatO2 a los 30 min	97,5%	DM	-2,1%	(p <0,05)	
Klassen ¹⁹⁶ 1991 Salbutamol 0,02 ml/Kg (2 dosis, a 0 y 30 min)	42	41	U	Puntuación RDAI 30 min (máx 17)	7,75	DM	-1,75	(p= 0,04)	3/5 (a,b,d); Descenso en el RDAI, pero escasa importancia clínica (además, más de ingresos en GI)
				Pacientes con disminución RDAI ≥ 3		RR	1,5	1,06 a 2,22	
				Porcentaje ingresos	26%	IAR	4,1%	-15,4 a 22,6	
Sly ⁴²⁹ 1991 Salbutamol 5 mg (una dosis)	11	11	H	Flujo máximo en la CRF	Compara el valor individual de cada niño consigo mismo		(no datos)	1/5 (d); Estudio con muchas limitaciones	
Schweich ³⁰² 1992 Salbutamol 0,15 mg/Kg (2 dosis, a 0 y 30 min)	13	12	U	Cambio puntuación clínica (máx 17) después 1ª dosis	-1,58	DM	-0,04	(p >0,05)	4/5 (a,b,c,d); Dudas acerca de las características de los pacientes incluidos (BA y asma)
				Cambio puntuación clínica tras 2ª dosis	-1,33	DM	-2,75	(p= 0,017)	
				SatO2 después 1ª dosis	0,7	DM	-4,2	(p= 0,018)	
				Reingreso por patología respiratoria en 6 meses	10,5%	IAR	39,5%	14 a 65	
Gadomski ³⁰⁶ 1994 * Salbutamol 0,15 mg/Kg (2 dosis, a 0 y 30 min)	22	23	U/ AP	Media cambio FR a 60 min	-6	DM	-5	(p >0,05)	3/5 (a,c,d). Financiado por la industria
				Media cambio FC a 60 min	-4	DM	6	(p >0,05)	
				Media cambio SatO2 a 60 min	0,1	DM	0	(p >0,05)	
				Ingreso hospitalario	11,1%	IAR	3,3%	(p >0,05)	
Gadomski ⁴²⁸ 1994 ** Salbutamol 0,15 mg/Kg (2 dosis, a 0 y 30 min)	32	32	U/ AP					(p >0,05)	3/5 (a,c,d); Similar al anterior, pero considera un grupo abierto de 41 niños de 3-24 meses con sibilancias recurrentes y aplican 2-3 dosis de Salb: único que mejoró puntuación clínica respecto a los otros 4 grupos

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Cengizlier ⁴³⁰ 1997 *** Salbutamol cámara.200 mcg/dosis, cada 3 hs	12	12	H	Diferencias puntuación clínica (máx 12) entre ingreso y alta	1,8	DM	0,1	(p >0,05)	1/5 (a)
Goh ⁴³¹ 1997 **** Salbutamol 0,75 mg (si ≤ 6m) y 1,5 mg (si > 6 m)	30	29	H	Puntuación clínica (máx 15) a los 3 días	3,1	DM	-0,1	(p >0,05)	2/5 (a,d); Ni salbutamol ni bromuro de ipatropio disminuyen gravedad ni ingreso comparado con placebo u oxígeno nebulizado
Can ³⁰⁵ 1998 Salbutamol 0,15 mg/Kg (1 dosis); si RDA > 5 a los 30 min una 2ª dosis	52	42	U	Puntuación clínica (máx 25) a 30 min	9,7	DM	-2,7	(p <0.001)	2/5 (a,d); 7 sem a 24 meses con primer episodio BA. También se comparó con otro grupo control de humedad en tienda (n= 52), con similares resultados. No diferencias entre los dos grupos control (SF y humedad en tienda). Resultados discordantes
				Puntuación clínica (máx 25) a 60 min	10,2	DM	-5	(p <0.001)	
				Porcentaje con RDA > 5 a los 30 min	3%	IAR	25%	12 a 38	
Dobson ⁴³² 1998 Salbutamol 1,25 mg (si <10 Kg) y 2,5 mg (si > 10 Kg) cada 2 hs (primeras 24 hs) y cada 4 hs (48 hs siguientes)	23	29	H	SatO2 a 24 hs	93,5%	RAR	0,2%	(p= 0,77)	3/5 (a,c,d)
				Alta a 72 hs	52,2%	IAB	16,8%	(p= 0,24)	
Karadag ⁵⁸⁶ 2008 Salbutamol 2,5 mg cada 6 hs	23	23	H	Diferencia en puntuación clínica Wang (máx 12) a las 24 hs	5,4	DM	-0,9	(p= 0,006)	4/5 (a,b,c,d); < 12 meses con primer episodio BA. Considera otro GI con BI (n= 22). En la comparación considera los resultados conjuntos de Salb+BI
				Días de ingreso	2,4	DM	0,1	(p >0,05)	
Salbutamol nebulizado vs salbutamol MDI									
Torres ⁴²⁶ 1997 Salbutamol 1,5 mg + SF MDI (4 puffs con cámara)	11		UCI	Porcentaje de mejoría de la resistencia respiratoria a 4 hs	2	DM	-12	(p= 0,05)	5/5 (a,b,c,d,e); BA intubados. Tampoco diferencias significativas a los 0,30 min y 1 y 2 hs. Financiado por la industria
				Porcentaje de mejoría de la distensibilidad respiratoria a 4hs	15	DM	-3	(p= 1)	
Salbutamol nebulizado vs bromuro de ipatropio									
Goh ⁴³¹ 1997 **** Salbutamol 0,75 mg (si ≤6m) y 1,5 mg (si >6 m).	30	30	H	Puntuación clínica (máx 15) a los 3 días	3,1	DM	-0,1	(p >0,05)	Ni Salb ni BI disminuyen gravedad ni ingreso comparado con placebo o con oxígeno nebulizado
Salbutamol nebulizado + bromuro de ipatropio vs placebo									
Schuh ⁴²⁷ 1992 Salbutamol 0,15 mg/Kg + BI 250 mcg/dosis (2 dosis, separadas 1 h)	36	33	U	Descenso FR a 120 min (rpm)	8,6	DM	2	(p= 0,42)	6-26 m con primer episodio BA. El GC era con salbutamol + SF nebulizados
				Porcentaje ingresos	30,3	IAR	13,9%	-9 a 37	

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Wang ⁴³³ 1992	14	16	H	SatO2				(p >0,05)	2/5 (a,b); Estudio con confuso diseño y limitaciones
Salbutamol 0,15 mg/Kg y 1 h después SF				Puntuación clínica(máx 12)				(p >0,05)	
SF nebulizado y 1 h después BI 125 mcg (≤6 m) y 250 mcg (>6m)	15	16	H	Duración ingreso				(p >0,05)	
				SatO2				(p >0,05)	
				Puntuación clínica(máx 12)				(p >0,05)	
				Duración ingreso				(p >0,05)	
Salbutamol + BI a dosis anteriores	17	16	H	SatO2	Mejoría SatO2 respecto 2 grupos de intervención previos, pero no frente GC			(p >0,05)	
				Puntuación clínica(máx 12)				(p >0,05)	
				Duración ingreso				(p >0,05)	
Chowdhury ⁴³⁴ 1995	20	22	H	Descenso puntuación RDAI (máx 20) a 36hs	3	DM	1,5	(p= 0,49)	2/5 (a,d); Se consideró un tercer GI sólo con bromuro de ipatropio (n= 23) No útil el salbutamol y/o bromuro de ipatropio nebulizado (sólo o en combinación)
Salbutamol 0,15 mg/Kg cada 6 hs (durante 36 hs)				Duración ingreso (días)	4,3	DM	0,2	(p >0,05)	
Salbutamol 0,15 mg/Kg + BI 12,5 mcg/Kg cada 6 hs (durante 36 hs)	24	22	H	Descenso puntuación RDAI (máx 20) a 36hs	2,5	DM	1	(p= 0,49)	
				Duración ingreso (días)	4,3	DM	0,3	(p >0,05)	
Salbutamol oral									
Salbutamol oral vs placebo (SF)									
Gadomski ³⁰⁶ 1994 *	23	19	U/ AP	Media cambio FC a 60 min	-5	DM	20	(p= 0,008)	3/5 (a,c,d)
Salbutamol 0,15 mg/Kg (1 dosis)				Media cambio SatO2 a 60 min	0,1	DM	0,9	(p >0,05)	
				Ingreso hospitalario	18,2%	RAR	11,5%	(p >0,05)	
Gadomski ⁴²⁸ 1994 **	32	32	U y AP					(p >0,05)	3/5 (a,c,d); Similar al anterior, pero considera un grupo abierto de 41 niños de 3-24 meses con sibilancias recurrentes y aplican 2-3 dosis de Salb: único que mejoró puntuación clínica respecto a los otros 4 grupos
Salbutamol 0,15 mg/Kg (1 dosis)									
Cengizlier ⁴³⁰ 1997 ***	11	12	H	Diferencias puntuación clínica (max 12) entre ingreso y alta	1,8	DM	0,2	(p >0,05)	1/5 (a)
Salbutamol, 0,1 mg/Kg/dosis cada 6 hs									

* / ** / *** ECA incluidos tanto en salbutamol nebulizado como oral

**** ECA con dos ramas de tratamiento

Anexo T-2 .- Tabla simplificada de tratamiento: ADRENALINA

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Adrenalina subcutánea									
Adrenalina vs placebo (suero fisiológico)									
Lowell ¹⁹⁵ 1987 0,01 ml/kg, 2 dosis	16	14	U/ AP	Mejoría RACS ≥ 4 a 15 min	7%	IAB	49%	21 a 79	3/5 (a,c,d); Mayor mejoría en ≥12 meses. También estudio observacional con 12 niños (71% mejoría global)
Adrenalina nebulizada									
Adrenalina vs placebo (suero fisiológico)									
Kristjansson ³²² 1993 0,1, 0,15, 0,2 o 0,25 mg de racémica (según peso; 1 dosis)	15	14	H	Puntuación clínica 15, 30, 45, 60 min SatO2/TcPO2 15, 30, 45, 60 min			Mejoría significativa en todos los tiempos en GI, pero no en GC Mejoría significativa en GI, pero sólo en primeros momentos		2/5 (a,c); Mejoría en GI transitoria y similar a GC a 60 min
Barlas ³²⁰ 1998 (en turco)	15	15					GI adrenalina presenta diferencias significativas respecto a menor necesidad de tto e ingresos, e incremento SatO2		¿?; 5 GI y un GC, todos con 15 pacientes
Patel ⁴³⁶ 2002 * 0,03 mg/Kg/dosis (cada 1 a 6 hs)	48	50	H	Duración hospitalización (hs)	63,3	DM	-1,9	(p= 0,97)	4/5 (a,b,c,d); Tampoco diferencias en medidas secundarias
Abul-Ainine ⁴³⁷ 2002 3 mg (1 dosis)	19	19	H	Cambios FR y FC Cambio puntuación RDAI (máx 17)	11,2	DM	0,9	(p >0,05) (p= 0,4)	4/5 (a,b,c,d); < 12 meses con primer episodio BA. Financiado por industria
Hariprakash ⁴³⁸ 2003 2 mg (2 dosis cada 30 min)	38	37	U	Ingreso a 2 hs	62%	RAR	12%	-10 a 34	5/5 (a,b,c,d,e); Muy elevado el porcentaje de hospitalización en niños 1-12 m que acuden a urgencias
Wainwright ³¹⁰ 2003 4 mg (3 dosis cada 4 hs)	99	95	H	Duración ingreso Puntuación dif respiratoria 60 min	3,35	DM	0,91	(p >0,05) (p= 0,02)	5/5 (a,b,c,d,e); < 12 m con primer episodio BA Diferencia en puntuación clínica trivial. Aumento significativo de FC en GI a 30 y 60 min
Ralston ³²⁵ 2005 ** 5 mg de racémica (2 dosis cada 30 Min; 3ª dosis si RDAI <8 o StO2 <90%)	17	25	U	Ingreso	20%	RAR	8%	-14 a 30	3/5 (ac,d)
Plint ³²¹ 2009 Dexametasona 6 dosis (1 mg/kg en urgencias y 0,6 mg/kg/día y 5 días) + Adr nebulizada (2 nebulizaciones 3 ml cada 30 min)	200	201	U	Hospitalización en 7 días Cambio RDAI a 60 min (máx 17) Cambio FC a 60 min Tiempo hasta alta (hs)	26,4% -1,65 -3,24 5,3	RAR DM DM RAR	-9,3% -0,85 8,54 -0,7	(p<0,001) (p<0,001) (p=0,02)	5/5 (a,b,c,d,e); 6-12 meses con primer episodio de BA moderado. Otros dos grupos de intervención (Dx oral + placebo nebulizado y Placebo oral + Adr nebulizada) sin diferencias significativas respecto a GC (placebo oral + placebo nebulizado)

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Adrenalina vs salbutamol									
Sánchez ³¹¹ 1993 0,1 mg/Kg de racémica (1 dosis)	24	Diseño cruzado	H	Cambio puntuación clínica a 30 min	0,4	DM	1,2	(p <0,001)	2/5 (c,e); 1 a 12 meses con primer episodio BA, sedados con hidrato de cloral. Diseño cruzado (no tuvieron en cuenta el efecto periodo). Financiado por industria
Menon ³¹² 1995 3 mg (2 dosis cada 30 min)	20	21	U	SatO2 60 min	94%	DM	2%	(p= 0,02)	5/5 (a,b,c,d,e); <6 sem a 1 año con primer episodio BA. Demasiada diferencia en hospitalización frente escasas diferencias en RDAI, SatO2, FR y FC
				Cambio RDAI de 30 a 90 min	0,3	DM	1	(p <0,0001)	
				FC (lpm)	165	DM	-14	(p= 0,003)	
				Hospitalización	81%	RAR	49%	23 a 76	
Reijonen ³¹³ 1995 0,9 mg/Kg de racémica (1 dosis) GI: 1° Adr y a 30 min SF / 1° SF y a 30 min Adr GC: 1° Salb y a 30 min SF / 1° SF y a 30 min Salb	48	52	U	Puntuación RDAI a 15 y 30 min de cada tto	Mejoría en todos los grupos, salvo 1° SF y a 30 min Adr a 15 min		(p <0,05)	3/5 (a,c,d); Resultados gráficos	
				Mejoría RACS a 15 y 20 min de cada tto	Mejoría en los dos grupos con Adr		(p= 0,06)		
					No mejoría en los dos grupos con Salb		(p> 0,20)		
Okutan ³¹⁴ 1998 (en turco)	45 entre los 2 grupos	?		Puntuación RDAI	Mejoría Adr a 30,60,120 min		(p <0,05)	¿?; Mejoría en ambos grupos, pero sin diferencias entre ellos a los 30, 60 y 120 min	
				FR	Mejoría Salb a 30,45,60,120 min		(p <0,05)		
Bertrand ³¹⁵ 2001 0,5 mg cada 2-4 hs, según criterio médico	16	14	H	Puntuación CSS (máx 12) primer día	Adren: 5,1 (0,4) a 4,2 (0,4)		(p= 0,025)	4/5 (a,b,c,d); < 12 m con primer episodio BA. La mejoría de con adrenalina sobre puntuación clínica sólo se demuestra el primer día (no diferencias en resto días)	
				Días hospitalización	Salb: 5,8 (0,5) a 5,5 (0,4)		(p= 0,6)		
					5,2	DM	- 1	(p= 0,11)	
Patel ⁴³⁶ 2002 *	51	50	H	Duración hospitalización	59,8	DM	1,6	(p= 0,97)	4/5 (a,b,c,d); Tampoco diferencias en medidas secundarias
Ray ³¹⁶ 2002 0,1 mg/Kg/dosis (3 dosis cada 20 min)	45	46	U	Cambio SatO2 a 10 min	2,8	DM	4,6	(p <0,001)	2/5 (a,d); Posible inclusión de sibilancias recurrentes y > 12 meses
				Cambios puntuación RDAI (máx 17) a 10 min	6	DM	2,8	(p <0,001)	
				Hospitalización	30,4	RAR	17,1	0,5 a 33	
Mull ³¹⁷ 2004 0,9 mg/Kg de racémica (3 dosis cada 30 min)	34	32	U	Mejora en RDAI (máx 17)	2,6	DM	-0,4	(p >0,05)	4/5 (a,b,c,d); < 12 meses con primer episodio BA. Menor tiempo para el alta con adrenalina, si bien no diferencias en mejoría puntuación clínica, SatO2 y tasa de ingreso. Financiado por industria
				Tiempo hasta alta en Urgencias (min)	120	DM	-30	(p= 0,01)	
				Hospitalización	37,5%	IAR	9,6%	-14 a 33	

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Langley ³¹⁹ 2005 0,5 mg de racémica (cada 1 a 4 hs, según clínica)	31	31	H	Mejora en RDAI (máx 17) Duración ingreso	Mejoría Adr respecto Salb al 2º día y estancia global 3,4	DM	-0,8	(p= 0,022) (p >0,05)	5/5 (a,b,c,d,e); La mayoría de estudios previos usa dosis únicas o autolimitadas de adrenalina en primer día; en este se usan durante todo el ingreso
Ralston ³²⁵ 2005 ** 5 mg de racémica (2 dosis cada 30 Min;3ª dosis si RDAI<8 o StO2<90%)	17	23	U	Hospitalización Necesidad O2 domiciliario	26% 35%	RAR IAR	14% 12%	-38 a 9 -18 a 43	3/5 (a,c,d)
Beck ³¹⁸ 2007 1 mg (dosis única)	12	15	U	Sonidos pulmonares 10 y 30 min Puntuación FR a 10 min (0 a 3) Puntuación FC a 30 min (0 a 3)		DM DM	0,84 0,65	(p >0,05) (p= 0,04) (p= 0,02)	3/5 (a,b,d)

* / ** ECA incluidos en las dos ramas de comparación de adrenalina nebulizada
En los pacientes en que no se indica adrenalina racémica, se trata de L-adrenalina

Anexo T-3 .- Tabla simplificada de tratamiento: BROMURO DE IPATROPIO

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Bromuro de ipatropio nebulizado									
Bromuro de ipatropio vs placebo (suero fisiológico)									
Milner ⁴⁴¹ 1995 BI 250 mcg/6 hs	34	32	H	Puntuación clínica Duración ingreso	No se dan datos cuantitativos			(p >0,05) (p >0,05)	0/5
Goh ⁴³¹ 1997 * BI 80 mcg (si≤6m) y 160 mcg(si>6m)	30	29	H	Puntuación clínica (máx 15) a 3 días	3,1	DM	0,3	(>0,05)	2/5
Karadag ⁵⁸⁶ 2008 BI 250 mcg cada 6 hs	22	23	H	Diferencia en puntuación clínica Wang (máx 12) a las 24 hs Días de ingreso	5,4 2,4	DM DM	-0,9 0,1	(p= 0,006) (p >0,05)	4/5 (a,b,c,d); < 12 m con primer episodio BA Considera otro GI con salbutamol (n= 23). Considera los resultados conjuntos de salbutamol + BI
Bromuro de ipatropio vs salbutamol nebulizado									
Goh ⁴³¹ 1997 * BI 80 mcg (si≤6m) y 160 mcg (si>6m)	30	30	H	Puntuación clínica (máx 15) a l3 días	3	DM	0,4	(>0,05)	2/5 (a,d); Ni salbutamol ni BI disminuyen gravedad ni ingreso comparado con placebo u oxígeno nebulizado
Bromuro de ipatropio + salbutamol nebulizado vs placebo									
Schuh ⁴²⁷ 1992 BI 250 mcg/dosis + Salbutamol 0,15 mg/Kg (2 dosis, separadas 1 h)	36	33	U	Descenso FR a 120 min (rpm) Porcentaje ingresos	8,6 30,3	DM IRA	2 13,9%	(p = 0,42) -9,6 a 37,4	4/5 (a,b,c,d); 6-26 m con primer episodio BA. GC con salbutamol + SF nebulizados
Wang ⁴³³ 1992 SF nebulizado y 1 h después BI 125 mcg (≤6 m) y 250 mcg (>6m)	15	16	H	SatO2 Puntuación clínica(máx12) Duración ingreso				(p >0,05) (p >0,05) (p >0,05)	1/5 (B); Estudio con grandes limitaciones
Salbutamol + BI a dosis anteriores	17	16	H	SatO2 Puntuación clínica(máx12) Duración ingreso			Mejoría SatO2 respecto 2 grupos de intervención previos, pero no frente GC	(>0,05) (>0,05) (>0,05)	
Choudhury ⁴³⁴ 1995 BI 12,5 mcg/Kg cada 6 hs (durante 36 hs)	23	22	H	Descenso puntuación RDAI (máx 20) a 36hs Duración ingreso (días)	3 4,3	DM DM	2 0,1	(p= 0,49) (p >0,05)	2/5 (a,d); Se consideró un tercer GI sólo con salbutamol (n= 20) No útil el salbutamol y/o bromuro de ipatropio nebulizado (sólo o en combinación)
Salbutamol 0,15 mg/Kg + BI 12,5 mcg/Kg cada 6 hs (durante 36 hs)	24	22	H	Descenso puntuación RDAI (máx 20) a 36hs Duración ingreso (días)	3 4,3	DM DM	1 0,3	(p= 0,49) (>0,05)	

* ECA incluido en dos ramas de comparación del BI nebulizado

Anexo T-4 .- Tabla simplificada de tratamiento: CORTICOIDES

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95% (p)	Comentarios
Corticoides nebulizados									
Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales									
Carlsen ⁴⁴⁴ 1988 Beclometasona, 100 mcg/6 hs (2 sem) y 100 mcg/12 hs (6 sem)	22	22	H	Tiempo 1er episodio broncoconstricción (sem) Episodios broncoespasmo Tiempo broncodilatadores (sem)	4 9 20	DM DM DM	3,5 -4,5 -13	(p= 0,035) (p <0,005) (p <0,005)	2/5 (c,d); Mayoría no BA habituales, sino asma del lactante
Reijonen ³²⁷ 1996 Budesonida, 500 mcg/12 hs (8 sem) y 250 mcg/12 hs (8 sem)	34	32	H	≥1 episodio sibilancias a 16 sem ≥2 episodios sibilancias 16 sem Ingreso por broncoespasmo	47% 40% 43%	RAR RAR RAR	30% 21% 30%	8 a 53 2 a 43 10 a 50	2/5 (a,d); No diferencias significativas entre grupos cuando se excluyen pacientes atópicos
Richter ³³⁰ 1998 Budesonida 1 mg/12 hs (5 días) y 0,5 mg/12 hs (6 sem)	21	19	H	Cambio puntuación clínica (máx9) Prevalencia sibilancias 6 meses Reingreso p. respiratoria 6 meses	-1 79% 10,5%	DM RAR IAR	-1 4% 39,5%	(p= 0,92) -22 a 30 14 a 65	4/5 (a,b,c,d); <12 meses con primer episodio BA. La única diferencia estadísticamente significativa es desfavorable a la intervención
Fox ³³¹ 1999 Budesonida 200 mcg MDI/12 hs (8 sem)	26	28	H	Síntomas a los 12 meses Ingreso a los 12 meses	50 25%	IAR RAR	34% 5%	19 a 59 -19 a 28	3/5 (a,c,d); No explicación farmacológica para el empeoramiento en el GI (no consistente con otros estudios)
Cade ⁴⁴³ 2000 Budesonida 1 mg/12 hs (14 días)	83	82	H	≥1 episodio sintomático en 12 m Reingreso pat respiratoria en 12m	99% 18%	RAR RAR	0% 2%	-3 a 3 -14 a 10	4/5 a,c,d,e); < 12 meses con primer episodio BA VRS+
Callen Blecua ⁴⁴⁷ 2000 Beclometasona, 250 mcg/12 hs (3 meses)	47	47	AP	Episodios de sibilancias 15 m >3 episodios sibilancias 15 m	66% 21%	IAR RAR	3% 7%	-16 a 22 -9 a 22	3/5 (a,b,d); No modifica los episodios de sibilancias durante los 3 meses de tratamiento ni durante los 12 meses de seguimiento
Kajosaari ³²⁹ 2000 Budesonida 500 mcg/8 hs (7 días) Budesonida 500 mcg/8 hs (2 m)	40 36	41 41	H H	Tto inhalador asma a 2 años Tto inhalador asma a 2 años	37% 37%	RAR RAR	19% 24,3%	-0,6 a 38 5 a 43	1/5 (d); En lactantes muy pequeños y con dosis de budesonida elevadas para la práctica habitual
Wong ³²⁸ 2000 Fluticasona 150 mcg/12 hs MDI (3 m)	24	24	H	Tos nocturna Días con síntomas en 12 m Uso broncodilatadores/corticoides	86% 83,5% 33%	IAR IAR RAR	2% 0,5% 25%	(p >0,05) (p >0,05) 3 a 47	4/5 (a,c,d,e); La única diferencia estadísticamente significativa tiene interés clínico relativo y no consistente con el resto de resultados

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95% (p)	Comentarios
Chao ⁴⁴⁵ 2003								1/5 (d)	
Budesonida 1mg/12 hs	18	18	H	Puntuación clínica 5 días ingreso			No diferencias significativas en ningún día		
Budesonida 1mg+Terbuta 5 mg/12 hs	21	16	H	Puntuación clínica 5 días ingreso			No diferencias significativas en ningún día		
Bentur ³³⁶ 2005	29	32	H	Cambio puntuación clínica ingreso-alta	6,1	DM	5,8	(p >0,05)	4/5 (a,b,c,d); 3-12 meses con primer episodio BA VRS+. La única diferencia significativa (tiempo de ingreso menor en prematuros) debe interpretarse con cautela en el análisis de subgrupos, condicionado por un tamaño muestral muy pequeño
Dexametasona 0,25 mg + Adrenalina 1 mg/6 hs (hasta alta)				Recurrencia ingresos en 3 m	44%	RAR	2,4%	-22 a 27	
				Recurrencia sibilancias en 3 m	53%	RAR	1,4%	-23 a 26	
Corticoides nebulizados vs salbutamol									
Gómez y López ⁴⁴⁶ 2007	25	24	U	Desaparición disnea en 24 hs	75%	IAB	21%	2 a 40	3/5 (b,c,d)
Dexametasona 2 mg + Salbut 1,5mg/4hs(6 dosis o hasta ausencia disnea)				Tiempo ingreso en urgencias (hs)	18,7	DM	-3	(p >0,05)	
Corticoides orales									
Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)									
Connolly ⁵⁸⁷ 1969	47	48	H	Días síntomas en ingreso	5,5	DM	0,49	(p >0,5)	3/5 (a,c,d)
Prednisolona 15 mg/día1, 10 mg/día 2 y 3, 5 mg/día 4y 5, 2,5 mg/día 6 y 7									
Daugbjerg ⁴⁵³ 1993	31	27	H	Fracaso del tratamiento	52%	RAR	36%	13 a 59	3/5 (a,b,d); Se incluyen también a niños con asma. No mejores resultados con grupo que incorpora corticoides orales, sino inhalados (placebo oral + budesonida nebulizada + terbutalina nebulizada)
Prednisolona 4-6 mg/Kg/día 1 y 1,6 a 2,6 mg/Kg/ días 2 y 3 + placebo nebulizado + terbutalina nebulizada				Días hospitalización	4,1	DM	-0,6	(p= 0,04)	
				Puntuación clínica media en 5 días o hasta alta (máx 12)	3,1	DM	-0,9	(p= 0,08)	
Klassen ⁴⁵⁴ 1997	35	32	H	Cambio en RDAI a 24 hs	-1,6	DM	-0,2	(p= 0,74)	4/5 (a,b,c,d)
Dexametasona 0,5 mg/Kg/día 1, 0,3mg/ Kg/ día 2 y 3 + salbutamol nebulizado 0,15 mg/Kg/4 hs				Cambio en RDAI a 60 hs	-2,0	DM	-0,4	(p= 0,66)	
Van Woensei ³³⁴ 1997	27	27	H	Cambio puntuación clínica a 3 d	-0,6	DME	-0,6	-1,2 a -0,1	4/5 (a,b,c,d); Mayor interés la magnitud de menos días de hospitalización en BA ventilados, pero subgrupo de pacientes muy pequeño
Prednisolona 1 mg/Kg cada 12 hs (7 días)				Días hospitalización en ventilados	17	DME	-6	-10,2 a -1,8	
Berger ⁴⁴⁸ 1998	20	18	U	Mejoría clínica a 7 días	94%	RAR	-4,4%	-21 a 14	3/5 (a,b,c); 1-18 meses con primer episodio BA
Prednisolona 1 mg/Kg/dosis cada 12 hs (3 días)				Síntomas respiratorios recurrentes a 2 años	28,4%	IAR	7,1%	-41 a 27	
Bülow ⁵⁸⁸ 1999	73	74	H	Días hospitalización	4	RAR	0,4	(p >0,05)	4/5 (a,b,c,d); En ingresados por infección respiratoria VRS+, no sólo BA
Prednisolona 2 mg/Kg/día (5 días)				Nº noches con tos a las 6 sem	7	DM	1	(p >0,05)	
				Diagnóstico asma al año	64%	RAR	6%	(p >0,05)	

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95% (p)	Comentarios
Goebel ⁴⁴⁹ 2000 Prednisolona 2 mg/Kg/día cada 12 hs (5 días) + salbutamol vía oral	24	24	AP	Cambio puntuación clínica entre día 0 y 2	2,7	DM	1,3	(p < 0,05)	4/5 (a,b,c,d); < 24 meses con primer episodio de BA. No diferencias tampoco a 3 y 6 días
				Hospitalización	8,3%	IAR	8,3	-10 a 27	
Van Woensel ⁴⁵⁰ 2000 Prednisolona 1 mg/Kg/día 12 hs (7 días)	24	23	H	Sibilancias durante 1er año	48%	IAR	2%	-26 a 30	4/5 (a,b,c,d); < 24 meses con primer episodio de BA VRS+
				Sibilancias persistentes 5 años	31%	IAR	11,2%	-16 a 38	
Schuh ³³³ 2002 Dexametasona 1 mg/Kg/día 1 y 0,6 mg/Kg/días 2 a 5 + salbutamol, 3 veces/día (5 días)	36	34	U	Variación RACS a 4 hs	-3,2	DM	-1,8	(p= 0,029)	5/5 (a,b,c,d,e); 2-23 meses con primer episodio de BA VRS+ moderada-grave. Dexametasona oral es eficaz para evitar la hospitalización a corto plazo (4 hs), pero no efecto a medio plazo
				RACS ≤5 a 4 hs	24%	IAB	24%	2 a 45	
				Hospitalización a 4 hs	44%	RAR	25%	4 a 45	
				Uso adicional corticoides	22%	RAR	22%	7 a 36	
Csonka ³³² 2003 Prednisolona 2 mg/Kg/día cada 12 hs (3 días)	113	117	U/ H	Medicación adicional para asma	18%	IAR	19%	4 a 34	5/5 (a,b,c,d,e); Lactantes con cualquier dificultad respiratoria inducida por virus, sin especificar tipo de enfermedad y/o virus responsable
				Hospitalización > 3 días	68%	RAR	20%	3 a 37	
				Síntomas > 3 días	39%	RAR	21%	9 a 32	
Zhang ⁴⁵¹ 2003 Prednisolona 1 mg/Kg/día (5 días)	28	24	H	Sibilancias a 1 m	83%	RAR	8%	-14 a 30	3/5 (a,b,d); < 12 meses con primer episodio de BA
				Sibilancias a 12 m	58%	RAR	8%	-19 a 35	
				Días hospitalización	5	DM	1	(p= 0,7)	
Corneli ³³⁵ 2007 Dexametasona 1 mg/Kg (1 dosis)	305	295	U	Hospitalización tras 4 hs	40%	RAR	-1.3%	-9,2 a 6,5	5/5 (a,b,c,d,e); < 12 meses con primer episodio de BA. Las diferencias significativas encontradas son clínicamente irrelevantes y debido al gran tamaño muestral. Aunque el estudio se centra en medidas de efecto a corto plazo (4 hs), es esperable su ausencia de efecto a medio-largo plazo (como se evidenció en los pacientes que ingresaron)
				Cambios en escala RACS	-4,8	DAR	-0,5	-1,3 a 0,3	
				Cambios en escala RDAI	-4,8	DAR	-0,5	-1 a -0,1	
				Cambios en SatO2(%)	0,9	DAR	-0,6	-1 a -0,1	
				Cambios en FC(lpm)	-5	DAR	-8	-12 a -5	
				Cambios temperatura(°C)	-0,2	DAR	-0,4	-0,6 a -0,3	
Plint ³²¹ 2009 Dexametasona 6 dosis (1 mg/kg en urgencias y 0,6 mg/kg/día y 5 días) + Adr nebulizada (2 nebulizaciones 3 ml cada 30 min)	200	201	U	Hospitalización en 7 días	26,4%	RAR	-9,3%	5/5 (a,b,c,d,e); 6-12 meses con primer episodio de BA moderado. Otros dos grupos de intervención (Dx oral + placebo nebulizado y Placebo oral + Adr nebulizada) sin diferencias significativas respecto a GC (placebo oral + placebo nebulizado)	
				Cambio RDAI a 60 min (máx 17)	-1,65	DM	-0,85		(p<0,001)
				Cambio FC a 60 min	-3,24	DM	8,54		(p<0,001)
				Tiempo hasta alta (hs)	5,3	RAR	-0,7		(p=0,02)

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95% (p)	Comentarios
Corticoides parenterales									
Corticoides parenterales vs placebo									
Dabbous ⁴⁵⁷ 1966 Prednisona IM 5 mg/Kg/d cada 12 hs día1 y 2,5 mg/Kg/d cada 12 hs día 2	22	22	H	Puntuación clínica Tiempo hospitalización (hs)	No diferencias (4 semanas) 124	DM	-24	(p >0,05)	2/5 (a,c); Patologías diferentes a BA e intervención no común (incluyendo Adr subcutánea y tetraciclina)
Leer ⁴⁵⁸ 1969 Betametasona 0,4 mg/Kg IM o IV (dosis inicial) y posteriores 0,22 mg/Kg/12 hs IM (6 dosis)	148	149	H	Signos de dificultad respiratoria Necesidad antibioterapia	No diferencias significativas 42%	RAR	-6,5%	(p >0,05) -17 a 5	4/5 (a,b,c,d); Patologías diferentes a BA e intervención no común en nuestros días (6 dosis corticoide IM)
Tal ⁴⁵⁹ 1983 Dexametasona 0,3 mg/Kg IM (dosis inicial) y 0,1 mg/Kg/8 hs (3 días)	8	8	H	Mejoría puntuación clínica Fallo terapéutico (no mejora 48 h)	-1,35 50%	DM IAR	0 12,5%	(p >0,05) (p >0,05)	3/5 (a,b,d); Potencial ventaja de la combinación dexametasona IM y salbutamol (nebulizado + oral), pero resultados con reserva: pocos pacientes, no se diferencia asma y BA y excesiva dosis de salbutamol
Dexametasona 0,3 mg/Kg IM (dosis inicial) y 0,1 mg/Kg/8 hs (3 días) + Salb nebulizado + Salb oral	8	8	H	Mejoría puntuación clínica Fallo terapéutico (no mejora 48 h)	-1,35 50%	DM IAB	-0,02 50%	(p >0,05) (p <0,05)	
Springer ⁴⁶⁰ 1990 Hidrocortisona 1 mg/Kg/h IV hasta puntuación clínica <6; dp prednisona oral 2 mg/Kg/día hasta alta	25	25	H	Mejoría puntuación clínica	No diferencias significativas en ningún momento (0, 1, 2, 3, 4 ó 5 días)			(p >0,05)	
Roosevelt ³³⁹ 1996 Dexametasona 1 mg/Kg/día IM (3 días)	65	53	H	Tiempo de resolución Visitas al médico		HR IAR	1,3 24%	0,9 a 1,3 (p = 0,01)	3/5 (a,c,e); < 12 meses con primer episodio de BA. El aumento visitas al médico en la mayoría de visitas por causas no respiratorias
De Boeck ⁴⁵⁶ 1997 Dexametasona 0,3 mg/12 hs IV día 1 y 0,015 mg/Kg/24 hs días 2 y 3	14	15	H	Mejoría puntuación clínica Días hospitalización	No diferencias 6,6	DM	-0,6	(p >0,05) (p >0,05)	3/5 (a,c,d); < 24 meses con primer episodio de BA VRS+
Buckingham ³³⁸ 2002 Dexametasona 0,5 mg/Kg/dosis IV cada 12 hs (4 días)	22	19	H	Cambios cuantificación VRS día 2 Cambios cuantificación VRS día 7	1,58 1,78	DM DM	-0,53 -5,69	(p = 0,03) (p = 0,07)	4/5 (a,b,d,e); Escaso interés clínico
Van Woensel ⁴⁶¹ 2003 Dexametasona 0,15 mg/Kg/6 hs IV (2 días)	37	46	UCI	Días ventilación mecánica Días ingreso UCI Días ingreso en hospital Días oxigenoterapia	8,5 9,9 14,9 10,9	DM DR DR DR	-1,6 -0,7 1 -0,9	-3,8 a 0,8 -3,4 a 1,8 -2,8 a 4,7 -3,9 a 2,1	4/5 (a,b,c,d); < 24 meses con infección de vías bajas grave por VRS (con necesidad de ventilación mecánica). En el subgrupo de BA se encuentran diferencias significativas en días de ventilación mecánica (4,9±0,5 vs 9,2±1,6; p=0,02) y días de oxigenoterapia (7,7±0,9 vs 11,3±1,6; p=0,048). Estos resultados post-hoc deben interpretarse con reserva

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95% (p)	Comentarios
Kuyucu ³³⁷ 2004 Adr nebulizada 3 mg y 0,6 mg/Kg Dexametasona IM a 15 min Salb nebulizado 0,15 mg/Kg y 0,6 mg/Kg Dexametasona IM a 15 min	23	11	AP/ U	FC y FR a 120 min	Sin diferencias			(p >0,05)	2/5 (a,c); Una dosis única de dexametasona IM añadida a broncodilatadores nebulizados da lugar a mejor medida de eventos en la fase tardía (5º día), pero clínicamente muy poco relevantes
				Puntuación RDAI 5º día (máx17)	2,9	DM	-0,6	(p= 0,02)	
	23	12	AP/ U	FC y FR a 120 min	Sin diferencias			(p >0,05)	
				Puntuación RDAI 5º día (máx 17)	3,4	DM	-0,9	(p= 0,01)	
Teeratakulpisarn ³⁴⁰ 2007 Dexametasona 0,6 mg/Kg IM (1 dosis)	89	85	H	Tiempo hasta resolución dificultad respiratoria (puntuación ≤3)	39	DM	-11,8	-4 a -20	4/5 (a,b,c,d); 1-24 meses con primer episodio de BA
				Duración oxigenoterapia (hs)	36,5	DR	-14,9	-5 a -24	
				Duración hospitalización (hs)	67,6	DR	-13,4	-3 a -24	

Anexo T-5.- Tabla simplificada de tratamiento: RIBAVIRINA

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Rivabirina									
Rivabirina aerosolizada vs placebo									
Hall ³⁴⁴ 1983 Ribavirina (20mg/ml) durante 21 hs (entre 3 y 6 días) con O2 en tienda o campana	16	17	H UCI	Cambio puntuación clínica (máx 4) Mejoría pO2 inicio-alta (mmHg) Eliminación VRS (días)	0,7 4 4,3	DM DM DM	1,5 9 -1,4	(p <0,01) (p <0,001) (p <0,003)	4/5 (a,b,c,d); Placebo con agua, no con SF. Financiado por la industria
Taber ⁴⁶⁹ 1983 Ribavirina 10 mg/Kg durante 12 hs al día (5 días)	12	14	H	Puntuación clínica (máx 3)	1,3	DM	-0,7	(p= 0,44)	3/5 (a,b,c). Financiado por la industria
Hall ³⁴⁵ 1985 Ribavirina (20mg/ml) durante 21 hs (entre 3 y 6 días) con O2 en tienda o campana	26	27	H UCI	Cambio puntuación clínica Mejoría pO2 inicio al alta (mmHg) Eliminación VRS (días)	29% 1,4 Disminuido en GI a 5 días	IAB DM	26% 20,1	(p= 0,001) (p <0,01)	4/5 (a,b,c,d); Placebo con agua, no con SF. Similar al Hall 1983, pero aplicado a niños con DBP. También estudio de intervención observacional en 27 pacientes con ITRI grave por VRS (mayoría con VM)
Barry ⁵⁸⁹ 1986 Ribavirina durante 18 hs al día (3 días al menos)	14	12	H	Mejoría tos (hs) Mejoría sibilancias (hs) Mejoría crepitantes (hs) Días de infectividad	66 18 42 4	DM DM DM	-42 2 -21 -0,5	(p <0,05) (p >0,05) (p >0,05) (>0,05)	3/5 (a,b,d). Financiado por la industria
Rodríguez ³⁴² 1987 Ribavirina 0,82 mg/Kg/h continua (3 a 5 días)	20	10	H	Cambio SatO2 de 0 a 4 días Cambio puntuación clínica (máx 4) de 0 a 3 días	1% 1,2	IAB DM	3% 1,3	(p= 0,02) (p= 0,001)	5/5 (a,b,c,d,e); Placebo con agua, no con SF
Groothuis ³⁴⁶ 1990 Ribavirina durante 18-20 hs con O2 en tienda o campana	20	27	H / D	Cambio puntuación clínica a 3 días Cambio SatO2 a los 3 días Fracaso terapéutico	Favorable a GI (en gráfica) -2% 18%	IAB IAR RAR	3% 4,1 8%	(p= 0,001) (p= 0,01) (p >0,05)	4/5 (a,b,c,d); Placebo con agua, no con SF Aplicado a pacientes de riesgo (DBP o cardiopatía congénita). Financiado por la industria
Smith ³⁴⁸ 1991 Ribavirina (20 mg/ml) continuamente (7 días o hasta extubación)	14	14	UCI	Días VM Días oxigenoterapia Días hospitalización	9,9 13,5 15,0	DM DM DM	-5,3 -4,8 -1,7	(p= 0,01) (p= 0,01) (p= 0,04)	4/5 (a,b,c,d); Placebo con agua, no con SF
Janai ⁴⁶² 1993 Ribavirina 18hs al día (3 días)	10	9	H	Incremento distensibilidad día 7 Cambio distensibilidad día 7-día 1 Cambio resistencia día 7-día 1	30% 0,46 -7,0	IAB DM DM	180% 0,37 -3,3	(p= 0,05) (p= 0,05) (p= 0,25)	5/5 (a,b,c,d,e); No se confirma la mejoría precoz de la función pulmonar de otros estudios Distensibilidad (ml/cmH2O/kg) Resistencia (cmH2O/l/seg//Kg)
Englund ³⁴⁷ 1994 Ribavirina dosis alta (60 mg/ml)	17	15*	H	Puntuación clínica (máx 13) 5 días Días hospitalización	4 8	DM DM	2 0	(p >0,05) (p <0,05)	4/5 (a,b,c,d); *El GC es ribavirina a dosis estándar (20 mg/ml) durante 18 hs (5 días). Financiado por la

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Rivabirina									
durante 2 hs y 3 veces al día (5 días) con O2 en campana o VM				Concentración ribavirina ambiental			Menor si aplicado con O2 en campana (no con VM)	(p= 0,028)	industria
Meert ⁴⁶³ 1994	22	19	UCI	Días VM	8,2	DM	-1,8	(p= 0,5)	4/5 (a,b,c,d); Placebo con agua, no con SF. Financiado por la industria
Ribavirina (20 mg/ml) durante 18 hs al día (5 días o hasta extubación)				Días oxigenoterapia	12,2	DM	-1,4	(p= 0,9)	
				Días hospitalización	16,2	DM	-3,3	(p= 0,6)	
Guerguerian ⁴⁶⁴ 1999	41	21	UCI	Duración VM (hs)	126	DM	-24	(p= 0,31)	5/5 (a,b,c,d,e); < 12 meses con primer episodio de BA
Ribavirina 18hs al día (7 días máx o hasta extubación)				Duración estancia UCI (hs)	161	DM	-21	(p= 0,42)	
				Duración hospitalización (hs)	294	DM	-39	(p= 0,32)	
Jefferson ⁴⁶⁸ 1999	5	20*	UCI	Distintos parámetros de función pulmonar	No diferencias GI y GC			(p >0,05)	3/5 (a,c,d); *El GC es ribavirina a dosis estándar (20 mg/ml) durante 18 hs
Ribavirina dosis alta (60 mg/ml) durante 2 hs y 3 veces al día									
Everard ⁴⁶⁵ 2001	21	19	H	Cambio en puntuación gravedad clínica (PGC; máx 10)	-2,25	DM	-0,14	-0,72 a 1,01	4/5 (a,b,c,d); Tampoco diferencias durante el seguimiento a un año
Ribavirina (33 mg/ml) durante 18hs al día				Días hospitalización	3,36	DM	1,58	-0,19 a 3,36	
				Días oxigenoterapia	1,92	DM	0,80	-0,73 a 2,32	
Estudios de cohortes									
Long ⁴⁶⁶ 1997	28	26	AP	IRA bajas recurrentes 7-10 años	73%	IAR	6%	(p >0,05)	3/5 (a,c,d); Cohortes prospectivo incluido en un ECA. Financiado por la industria
Ribavirina (20 mg/ml) durante 18 hs al día (5 días o hasta extubación)				Sibilancias en 5 años	50%	IAR	4%	(p >0,05)	
				Función pulmonar	No diferencias GI y GC			(p >0,05)	
Rodríguez ³⁴³ 1999	25	17	H	Procesos respiratorios a 3 años	22,3	DM	-6,5	(p= 0,07)	4/5 (a,b,c,e). Financiado por la industria; Mejoría significativa de función pulmonar y test de metacolina a 5-7 años
Ribavirina (dosis?)				Procesos respiratorios a 6 años	22	DM	-6	(p= 0,10)	
Sánchez ⁴⁶⁷ 2001	21	20	UCI	Gravedad enfermedad por PRISM	6	DM	0,14	(p >0,05)	2/5 (a,c). Financiado por la industria
Ribavirina durante 16hs al día (3 días)				Duración VM (días)	6,9	DM	-1,6	(p >0,05)	
				Días hospitalización	12,3	DM	-2	(p >0,05)	
				Mortalidad	10%	DM	-10%	(p= 0,23)	
Edell ³⁴⁹ 2002	24	21	H	Episodios/paciente/año de ITRI con hiperreactividad bronquial	6,4	DM	-3,7	(p <0,05)	4/5 (a,c,d,e)
Ribavirina (3 días)				Episodios de hiperreactividad moderada –grave/paciente/año	1,09	DM	-1,01	(p <0,05)	

Anexo T-6.- Tabla simplificada de tratamiento: ANTIBIÓTICOS

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Antibióticos									
Antibióticos vs no tratamiento o placebo									
Field ³⁵⁴ 1966 Amoxicilina oral, 125 mg cada 6 hs	28	24	H	Duración síntomas (días)	6	DM	0,31	(p >0,05)	3/5 (a,b,d); Incluye más que BA
				Cultivo bacteriano garganta +	68%	RAR	12,4%	-41 a 16	
Friis ³⁵⁵ 1984 Antibióticos IV: ampicilina en < 2 a, penicilina en > 2 a y eritromicina en alérgicos (6 días)	72	64	H	Duración fiebre (hs)	39	DM	-18,5	(p >0,05)	4/5 (a,b,d,e); Incluye más que BA
				Días hospitalización	5,6	DM	-0,7	(p >0,05)	
				Condensación radiológica	80%	DM	1%	(p >0,05)	
				Rehospitalizaciones	3%	DM	0%	(p >0,05)	
Tahan ³⁵⁶ 2007 Claritromicina oral, 15 mg/Kg/día (3 semanas)	12	9	H	Duración hospitalización (hs)	88	DM	-37	(p <0,05)	2/5 (a,c); Estudio con grandes limitaciones y escasa potencia debido al pequeño tamaño muestral. Es necesario nuevos estudios para confirmar el aparente efecto beneficioso de la claritromicina en la BA
				Duración oxigenoterapia (hs)	72	DM	-42	(p <0,05)	
				Días tto con beta2 agonistas	7	DM	-2	(p <0,05)	
				Rehospitalizaciones	44,4%	RAR	-36%	(p <0,05)	
Antibióticos vs antibiótico									
Klein ⁴⁷⁰ 1995 Cefdopoxima proxetil (8 mg/Kg/día cada 12 hs y 10 días) vs amoxicilina-clavulánico (40 mg/Kg/día cada 8 hs y 10 días)	234	114	H	Eficacia clínica: no signos clínicos de infección y normalización RxT	96,7%	RAB	-5,4%	(p >0,05)	1/5 (b); Incluye más que BA
				Eficacia bacteriológica	100%	RAB	-5,6%	(p >0,05)	

Anexo T-7.- Tabla simplificada de tratamiento: SUERO SALINO HIPERTÓNICO

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
SS hipertónico nebulizado									
SS 3% vs SS 0,9%									
Sarrell ³⁵⁹ 2002 SS3% 2 ml + 5 mg terbutalina con jet con O2, cada 8 hs (5 días)	33	32	AP	Puntuación clínica (Wang, máx 12) día 3 Porcentaje de ingresos	1,1 9%	DM RR	-2,64 0,67	-3,85 a -1,43 0,12 a 3,75	4/5 (a,b,c,d); Diferencia de puntuación clínica significativa en día 2, pero no en día 1
Mandelberg ³⁶¹ 2003 SS3% 4 ml + 1,5 mg adrenalina con jet con O2, cada 8 hs (hasta alta)	21	27	H	Puntuación clínica (Wang, máx 12) día 3 Días hospitalización	¿ 4	DM DM	-0,27 -1	-1,37 a 0,83 -1,87 a -0,13	4/5 (a,b,c,d); No diferencia de puntuación clínica significativa en días 1 y 2
Tal ³⁶⁰ 2006 SS3% 4 ml + 1,5 mg adrenalina con nebulizador ultrasónico: inicio: 3 dosis / 2h seguido de 5 dosis / 4h; luego cada 8 hs (5 días)	21	20	H	Puntuación clínica (Wang, máx 12) día 3 Días hospitalización	¿ 3,5	DM DM	-1,02 -0,90	-1,99 a -0,05 -1,86 a 0,06	4/5 (a,b,c,d); Diferencia de puntuación clínica significativa en día 2, pero no en día 1
Kuzik ³⁶² 2007 SS3% 4 ml con jet con O2, cada 6 hs (hasta alta)	47	49	H	Días hospitalización	3,5	DM	-0,90	-1,88 a 0,08	5/5 (a,b,c,d,e)

Anexo T-8.- Tabla simplificada de tratamiento: INMUNOGLOBULINAS

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Imunoglobulinas									
Immunoglobulinas IV o aerosolizadas vs placebo									
Hemming ⁵⁹⁰ 1987 IgG IV 2 g/kg durante 12-14 hs	17	18	H	Títulos Ac neutralizantes frente VRS Diferencias pO2 Duración hospitalización Necesidad oxigenoterapia	119 3,41	DM DM	758 6,17	(p <0,05) (p <0,05) (p >0,05) (p >0,05)	3/5 (b,c,d); Aunque se observó un aumento de los títulos de Ac frente a VRS y de los niveles de IgG, así como del nivel de PO2, esto no se correlacionó con una mejoría en las variables clínicas. Financiado por la industria
Rimensberg ³⁶⁴ 1996 IgG aerosolizada 0,1 g/kg (1 dosis)	32	33	UCI	Necesidad intubación Días hospitalización Necesidad presión positiva Apneas al 3er día	3% 9,7 19% 12,9	IAR DM DM RAR	3,5% 0,6 3% 12,9	(p >0,05) (p >0,05) (p <0,05) (p= 0,045)	4/5 (a,b,c,d); La administración de IgG es por aerosol, lo que limita la comparación con los otros estudios cuya administración fue IV. No diferencias en apneas en día 1, 2, 6 y 7
Rodríguez ³⁶⁶ 1997 IgIV 1,5 g/kg durante 12 hs	46	52	H	Días hospitalización Días UCI Días VM	5,52 6,60 5,54	DM DM DM	-1,06 -2,68 -1,22	(p= 0,24) (p= 0,06) (p= 0,45)	4/5 (a,b,c,d), Lactantes sanos ≤2 años con BA o neumonía con detección de VRS+. Financiado por la industria
Rodríguez ³⁶⁵ 1997 IgIV 1,5 g/kg durante 12 hs	51	51	H	Días de hospitalización Días UCI Días VM	8,89 10,27 9,91	DM DM DM	-0,48 -0,57 -0,20	(p= 0,73) (p= 0,90) (p= 0,94)	4/5 (a,b,c,d); Similar al anterior, pero en lactantes con cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica o prematuridad

Anexo T-9.- Tabla simplificada de tratamiento: CPAP

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
CPAP									
CPAP + manejo estándar vs Manejo estándar (líquidos IV y suplementos O2 mediante gafas nasales o mascarilla)									
Larrar ³⁸¹ 2006 CPAP binasal 5-8 cmH2O	53	68	UCI	FR (rpm) paCO2 (mmHg)	60 64,3	DM DM	-12,5 -11,7	(p <0,001) (p= 0,001)	1/5 (d); Estudio observacional unicéntrico con limitada validez
Thia ³⁸⁰ 2008 CPAP Infant Flow 5-6 cmH2O + manejo estándar en primeras 12 hs y manejo estándar en 12 hs siguientes; y al revés	16	15	H Diseño cruzado	paCO2 a 12 hs (kPa) Días hospitalización	0,04 5,6	DM DM	-0,92 -0,7	(p <0,015) (p >0,05)	4/5 (a,b,d,e); La disminución paCO2 es mayor en el grupo que usó CPAP en primer lugar
CPAP +Hx vs Manejo estándar o CPAP-aire oxígeno									
Martinón ³⁸² 2006 CPAP Infant Flow 5 cmH2O (hasta 10) + heliox (70/30)	15	15	UCI	Puntuación clínica (M-WCAS) FR (lpm) paCO2 SatO2	7,4 66,4 63,8 88%	DM DM DM DM	-3,5 -35 -25,6 9%	(p <0,05) (p <0,05) (p <0,05) (p <0,05)	2/5 (a,d) Estudio observacional unicéntrico con limitada validez
Martinon ³⁸³ 2008 CPAP-aire oxígeno, 30 min y CPAP-heliox (70/30), 30 min después; y al revés	6	6	UCI Diseño cruzado	Puntuación clínica (M-WCAS) paCO2 SatO2	6,6 56,2 95,5%	DM DM DM	-1,1 -4,3 1%	(p <0,001) (p<0,001) (p= 0,179)	2/5 (a,d) Estudio observacional con diseño cruzado, consistente con anterior. Después de la fase de estudio crossover, los pacientes fueron tratados con CPAP-heliox y continuó la mejoría a las 48 hs en los tres parámetros

Anexo T-10.- Tabla simplificada de tratamiento: HELIOX

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Helios									
Heliox vs oxígeno									
Hollman ³⁸⁴ 1998 Heliox-oxígeno (vs aire-oxígeno)	13		UCI	Cambio puntuación clínica			Tras heliox: - 0,46 (EE 0,18)	(p <0,05)	2/5 (c,d); También se consideró un grupo abierto que recibió heliox-oxígeno (n= 5). Puntuación clínica descendió en los 13 pacientes aleatorizados (p< 0,05) y en el total de 18 pacientes (p<0,01) durante los 20 min de administración de heliox
	Diseño cruzado						Tras aire	(p >0,05)	
Gross ³⁸⁹ 2000 Se administraban a intervalos de 15 min las siguientes mezclas: heliox-oxígeno (50/50, 60/60 o 70/30)	Serie de casos (10)		UCI	PaCO2 PaO2/FiO2 PaO2/PAO2				(p= 0,93) (p= 0,98) (p= 0,96)	Distintas mezclas de heliox administradas durante 5 minutos a pacientes con BA en VM no mejoran los índices de oxigenación
Martinón ³⁸⁷ 2002 Heliox-oxígeno (70/30)	19	19	UCI	Puntuación clínica (M-WACS; máx 10)	4,07	DM	-1,68	(p <0,01)	2/5 (a,d); El beneficio clínico (no en la SatO2 ni EtCO2) ocurre en la primera hora, y se mantiene al menos durante 4 horas. Estudio no aleatorizado y sin cegamiento
				Días ingreso UCI	5,4	DM	-1,9	(p <0,05)	
				FR a 4 hs (rpm)	47	DM	-9	(p <0,01)	
				FC a 4 hs (lpm)	141	DM	-26	(p <0,01)	
Liet ³⁸⁵ 2005 Heliox-oxígeno (78/22)	18	21	UCI	Cambio puntuación clínica (RDAI) a 24 hs	-2	DM	0	(p >0,05)	4/5 (a,b,d,e)
				Intubación endotraqueal	14%	DM	8%	(p >0,05)	
				Necesidad presión positiva	19%	DM	3%	(p >0,05)	
				Días UCI	3	DM	3	(p= 0,27)	
Cambonie ³⁸⁶ 2006 Heliox-oxígeno (79/21)	10	9	UCI	Cambio puntuación clínica a 60 min	-0,05	DM	-2,30	(p <0,001)	4/5 (a,b,c,d); Mejoría puntuación clínica a los 30 y, especialmente, a los 60 minutos. Ninguna diferencia en el resto de variables analizadas
				Intubación endotraqueal	11%	RAR	1%	(p >0,05)	
Iglesias ³⁸⁸ 2009 Heliox-oxígeno (70/30)	48	48	U	Cambio puntuación clínica a 20 min (Wood-Downes modificado Ferres)	2,2	DM	-0,3	(p= 0,588)	2/5 (a,d); Tampoco encontramos diferencias significativas en los subgrupos de análisis (por edad ≤ 3 vs > 3 meses o por gravedad, BA moderada vs grave). Estos resultados difieren de los encontrados por Martinón et al, aunque estas diferencias pueden explicarse, en parte, por el hecho de que en el estudio realizado por ellos el heliox se administra de forma continua y en este estudio sólo se utiliza como fuente de nebulización
				Cambio SatO2 a 20 min	0,3	DM	-0,4	(p= 0,570)	
				Ingresos	34%	DM	-1,3%	(p= 0,529)	
				Visita urgencias a 72 hs	12,8%	DM	7,6%	(p= 0,359)	

Anexo T-11.- Tabla simplificada de tratamiento: SURFACTANTE

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Surfactante									
Surfactante s vs no tratamiento o placebo									
Luchetti ³⁹² 1998 Curosurf 50 mg/Kg (2 a 3 dosis)	10	10	UCI	Días UCI	15,7	DM	-5,6	(p<0,05)	3/5 (a,b,d); Estudio exploratorio con datos de mejoría clínica y gasométrica
				Días VM	8,9	DM	-4,5	(p <0,05)	
				PaO2/FiO2 media a 24 hs	145,5	DM	85,5	(p <0,01)	
				PaCO2 a 24 hs	45	DM	-7,5	(p <0,05)	
Tibby ³⁹⁴ 2000 Survanta 100 mg/Kg (2 dosis: a 0 y 24 hs)	9	10	UCI	Días UCI	8,8	DM	-2,1	(p= 0,03)	3/5 (a,c,d); Estudio exploratorio con datos de mejoría clínica, gasométrica y de función pulmonar
				Días VM	7,0	DM	-1,7	(p= 0,04)	
				Cambios de función pulmonar a 60 hs	En GC: mejor IO, peor distensibilidad y resistencia En GI: mejoría IV, IO, gdtA-a			(p <0,05)	
Luchetti ³⁹³ 2002 Curosurf 50 mg/Kg (2 a 3 dosis)	20	20	UCI	Días UCI	8,2	DM	-1,8	(p <0,0001)	3/5 (a,b,d); Consistente con el ECA previo del mismo grupo y de mejor calidad (mayor tamaño muestra, definición de etiología viral y criterios de exclusión). Además de mejoría en algunas medidas gasométricas a las 48 hs, también diferencias clínicas (2 días menos de ingreso en UCI y 1 día menos de VM)
				Días VM	5,8	DM	-1,2	(p <0,0001)	
				PaO2/FiO2 media a 48 hs	134	DM	172	(p <0,0001)	
				PaCO2 a 24 hs	43	DM	-8,2	(p <0,001)	
				Distensibilidad	0,60	DM	0,25	(p <0,0001)	

Anexo T-12.- Tabla simplificada de tratamiento: FISIOTERAPIA respiratoria

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Webb ⁴⁰⁵ 1985 Percusión, drenaje y aspiración nasofaríngea, 2 veces al día	44	46	H	Puntuación clínica	No datos			(p >0,05)	2/5 (a,c)
				Días ingreso	4	DM	0	(p >0,05)	
				Días de enfermedad	14	DM	-1	(p >0,05)	
Nicolas ⁴⁰⁶ 1999 Drenaje, percusión, vibración y aspiración nasofaríngea, 2 veces al día	26	24	H	Puntuación clínica	No datos			(p >0,05)	3/5 (a,b,d)
				Días ingreso	6,6	DM	0,1	(p >0,05)	
				Tiempo oxigenoterapia (hs)	63	DM	23	(p >0,05)	
Bohe ⁴⁰⁷ 2004 Vibración y drenaje postural,, 2 veces día	16	16	UCI	Días ingreso	3,87	DM	-0,13	(p= 0,84)	3/5 (a,d,e)
				Puntuación clínica al alta	3,12	DM	0,13	(p= 0,76)	

Anexo T-13.- Tabla simplificada de tratamiento: DNasa recombinante

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
DNasa nebulizada									
<i>DNasa recombinante vs placebo</i>									
Nasr ⁴¹¹ 2001 DNasa, 2,5 mg/24 hs (5 días o hasta alta)	40	35	H	Días hospitalización	3,34	DM	-0,01	(p= 0,97)	4/5 (a,b,c,d)
				Días en puntuación clínica respecto al ingreso:					
				FR (rpm)	0,32	DM	0,15	(p= 0,56)	
				Sibilancias	0,67	DM	-0,14	(p= 0,41)	
				Retracción	0,73	DM	0,01	(p= 0,99)	
				Diferencias en puntuación radiológica	0,60	DM	-0,14	(p <0,001)	
Boogaard ⁴¹⁰ 2007 DNasa, 2,5 mg/12 hs (hasta alta, a las 12 hs de suspender O2 o ingreso em UCI)	111	111	H	Días hospitalización	3,8	DM	0,6	(p= 0,11)	5/5 (a,b,c,d,e). Financiado por la industria
				Días oxigenoterapia	2,0	DM	0,6	(p= 0,053)	
				Mejoría puntuación clínica				(p >0,05)	

Anexo T-14.- Tabla simplificada de tratamiento: INTERFERÓN

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Interferón									
Interferón vs placebo									
Chipp ⁴¹⁴ 1993 IFNα2a 70.000 UI/kg/día IM (5 días)	11	11	H	Cambios puntuación clínica	No datos			(p >0,05)	2/5 (c,d). Financiado por la industria
				Días oxigenoterapia	No datos			(p >0,05)	
Sung ⁴¹³ 1993 IFNα2a 50.000 UI/kg/día IM (3 días)	16	36	H	Cambios puntuación clínica a los 3 días	-7,00	DM	-1,93	(p= 0,02)	3/5 (a,c,d); Las diferencias significativas encontradas (cambios de puntuación a partir 2º día) son clínicamente irrelevantes y no relación con menor diseminación viral como para considerar un fármaco IM de estas características en el tratamiento de la BA
				Días oxigenoterapia	3,66	DM	-0,48	(p >0,05)	
				Días hasta desaparición de VRS en 50% pacientes	8	DM	-1	(p= 0,26)	

Anexo T-15.- Tabla simplificada de tratamiento: FUROSEMIDA nebulizada

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Furosemida nebulizada									
<i>Furosemida vs placebo</i>									
Van Bever ⁴¹⁶ 1995	10	18	U	Puntuación clínica a 30 min	0,56	DM	0,03	(p >0,05)	3/5 (a,c,d); El ECA se plantea con dos intervenciones
Furosemida 10 mg en 10 min (1ª intervención)	9	10	U	Función pulmonar: Capacidad residual funcional	20%	IAR	2%	(p >0,05)	
Furosemida 10 mg en 10 min (2ª intervención)				Resistencia	30%	RAR	-8%	(p >0,05)	
Bar ⁴¹⁷ 2008	16	16	H	Cambios puntuación clínica (RACS) a 60 min	-1,5	DM	0,2	(>0,05)	5/5 (a,b,c,d,e); <12 meses con primer episodio BA
Furosemida 2 mg/Kg/ 8 hs (durante el ingreso)				Duración hospitalización (hs)	87	DM	-9	(p >0,05)	
				Tiempo hasta retirar oxigenoterapia (hs)	61	DM	8,8	(p >0,05)	

Anexo PV-1.- Tabla simplificada de prevención: CORTICOIDES

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Corticoides nebulizados									
Carlsen ⁴⁴⁴ 1988 Beclometasona, 100 mcg/6 hs (2 sem) y 100 mcg/12 hs (6 sem)	22	22	H	Tiempo 1er episodio broncoconstricción (sem)	4	DM	3,5	(p= 0,035)	2/5 (c,d); Mayoría no BA habituales (sólo 20% VRS+), sino más bien asma del lactante (edad media elevada -14 a 17 meses- y con episodios repetidos de broncoconstricción)
				Episodios broncoespasmo	9	DM	-4,5	(p <0,005)	
				Tiempo broncodilatadores (sem)	20	DM	-13	(p <0,005)	
Reijonen ³²⁷ 1996 Budesonida, 500 mcg/12 hs (8 sem) y 250 mcg/12 hs (8 sem)	34	32	H	≥1 episodio sibilancias a 16 sem	47%	RAR	30%	8 a 53	2/5 (a,d); No diferencias significativas entre grupos cuando se excluyen pacientes atópicos
				≥2 episodios sibilancias 16 sem	40%	RAR	21%	2 a 43	
				Ingreso por broncoespasmo	43%	RAR	30%	10 a 50	
Richter ³³⁰ 1998 Budesonida 1 mg/12 hs (5 días) y 0,5 mg/12 hs (6 sem)	21	19	H	Cambio puntuación clínica (máx 9)	-1	DM	-1	(p= 0,92)	4/5 (a,b,c,d); <12 meses con primer episodio BA. La única diferencia estadísticamente significativa es desfavorable a la intervención (más reingresos en el GI)
				Días oxigenoterapia	3	DM	-1	(p= 0,65)	
				Prevalencia sibilancias 6 meses	79%	RAR	4%	-22 a 30	
				Reingreso p. respiratoria 6 meses	10,5%	IAR	39,5%	14 a 65	
Fox ³³¹ 1999 Budesonida 200 mcg MDI/12 hs (8 sem)	26	28	H	Síntomas a los 12 meses	50	IAR	34%	19 a 59	3/5 (a,c,d); No explicación farmacológica para el empeoramiento en el GI, lo que no resulta consistente con otros estudios
				Ingreso a los 12 meses	25%	RAR	5%	-19 a 28	
Cade ⁴⁴³ 2000 Budesonida 1 mg/12 hs (14 días)	83	82	H	Al menos un episodio sintomático en 12 meses	99%	RAR	0%	-3 a 3	4/5 a,c,d,e); < 12 meses con primer episodio BA VRS+. No diferencias ni a corto ni a largo plazo. inanciado por industria
				Readmisión por problemas respiratorios en 12 meses	18%	RAR	2%	-14 a 10	
Callen Blecua ⁴⁴⁷ 2000 Beclometasona, 250 mcg/12 hs (3 meses)	47	47	AP	Episodios de sibilancias 15 meses	66%	IAR	3%	-16 a 22	3/5 (a,b,d); No modifica los episodios de sibilancias durante los 3 meses de tratamiento ni durante los 12 meses de seguimiento
				>3 episodios sibilancias 15 meses	21%	RAR	7%	-9 a 22	
Kajosaari ³²⁹ 2000 Budesonida 500 mcg/8 hs (7 días) Budesonida 500 mcg/8 hs (2 meses)	40	41	H	Tto inhalador asma a 2 años	37%	RAR	19%	-0,6 a 38	1/5 (d); En lactantes muy pequeños (media de 2,6 meses) y con dosis de budesonida elevadas para la práctica habitual. Criterio de definición de asma poco objetivo
				Tto inhalador asma a 2 años	36	41	H	37%	
Wong ³²⁸ 2000 Fluticasona 150 mcg/12 hs MDI (3 meses)	24	24	H	Tos nocturna	86%	IAR	2%	(p >0,05)	4/5 (a,c,d,e); La única diferencia estadísticamente significativa encontrada (menor uso de broncodilatadores/ corticoides) tiene un interés clínico relativo y no consistente con el resto de resultados. Financiado por industria
				Días con síntomas en 12 meses	83,5%	IAR	0,5%	(p >0,05)	
				Uso broncodilatadores/ corticoides	33%	RAR	25%	3 a 47	

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Bentur ³³⁶ 2005 Dexametasona 0,25 mg + Adrenalina 1 mg/6 hs (hasta alta)	29	32	H	Cambios puntuación clínica ingreso-alta	6,1	DM	5,8	(p >0,05)	4/5 (a,b,c,d); 3-12 meses con primer episodio BA VRS+. La única diferencia significativa (tiempo de ingreso menor en prematuros tratados con dexametasona) debe interpretarse con cautela en el análisis de subgrupos y condicionado por un tamaño muestral muy pequeño
				Hospitalizaciones a 3 meses	44%	RAR	2,4%	-22 a 27	
				Recurrencia sibilancia a 3 meses	53%	RAR	1,4%	-23 a 26	
Ermers ⁴⁹¹ 2009 Beclometasona 200 mcg/12 hs (3 meses)	119	124	H	Días con sibilancias (en 15 meses)	6,3%	RAR	1,1%	(p=0,31)	5/5 (a,b,c,d,e); Supera limitaciones de ECA anteriores, incluidas en la RS de Blom y cols. Sólo el grupo de niños con ITRS por VRS no ventilados presentan un modesto. Entre GI y GC no diferencias en niños con sibilancias (61 vs 62%), tos (83 vs 86%), uso de corticoides (25 vs 26%) y uso de broncodilatadores (40 vs 42%)
				Días con sibilancias (en 15 meses) en no ventilados	6,4%	RAR	2,1%	1,7 a 2,4	
				Días con tos (en 15 meses)	26,2%	RAR	4,4%	3,7 a 5,0	
Corticoides orales									
Berger ⁴⁴⁸ 1998 Prednisolona 1 mg/Kg/dosis cada 12 hs (3 días)	20	18	U	Mejoría clínica 3 días	83%	RAR	-3,3%	-28 a 21	3/5 (a,b,c); 1-18 meses con primer episodio BA
				Mejoría clínica a 7 días	94%	RAR	-4,4%	-21 a 14	
				Síntomas respiratorios recurrentes a 2 años	28,4%	IAR	7,1%	-41 a 27	
Bülow ⁵⁸⁸ 1999 Prednisolona 2 mg/Kg/día (5 días)	73	74	H	Días hospitalización	4	RAR	0,4	(p >0,05)	4/5 (a,b,c,d); Población son lactantes ingresados por infección respiratoria VRS+, no sólo BA, con distinta gravedad (incluido un 10% con CPAP)
				Nº medio noches con tos a las 6 semanas	7	DM	1	(p >0,05)	
				Diagnóstico asma al año	64%	RAR	6%	(p >0,05)	
Van Woensel ⁴⁵⁰ 2000 Prednisolona 1 mg/Kg/día cada 12 hs (7 días)	24	23	H	Sibilancias durante 1er año	48%	IAR	2%	-26 a 30	4/5 (a,b,c,d); < 24 meses con primer episodio de BA VRS+. No efectivo para prevenir sibilancias postbronquiolitis a medio ni a largo plazo (incluso tendencia a empeorar)
				Sibilancias persistentes 5 años	31%	IAR	11,2%	-16 a 38	
Zhang ⁴⁵¹ 2003 Prednisolona 1 mg/Kg/día (5 días)	28	24	H	Sibilancias a 1 mes	83%	RAR	8%	-14 a 30	3/5 (a,b,d); < 12 meses con primer episodio de BA
				Sibilancias a 12 meses	58%	RAR	8%	-19 a 35	
				Días hospitalización	5	DM	1	(p= 0,7)	

Anexo PV-2.- Tabla simplificada de prevención: MONTELUKAST

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Montelukast									
Montelukast vs placebo									
Bisgaard ⁴⁹² 2003 Montelukast 5 mg/día (28 días)	65	65	H	Ausencia síntomas en 24 hs	4%	IAB	18%	(p=0,015)	2/5 (b,c). Falta de potencia estadística (pocos casos estudiados). No se describe adecuadamente cómo se calculó el tamaño de la muestra- Muchas pérdidas, sobre todo en el periodo postintervención (33,1%). No análisis por intención de tratar. Financiado por MSD
				Exacerbaciones	18%	RAR	11%	-0,3 a 23,6	
				Uso corticoides	15%	RAR	10%	-1,2 a 20,4	
				Días sin tto con beta-2	89%	RAB	14%	-4,9 a 28,5	
				Noches sin tto con beta-2	89%	IAB	7%	-1,7 a 17	
Bisgaard ⁴⁹³ 2008 Montelukast 4 mg/día (28 días) Montelukast 8 mg/día (28 días)	327	328	H	Porcentaje medio días libres de síntomas (DLS) en 4 semanas	37%	IAB	1,6%	(p>0,05)	4/5 (a,b,c,d). Estudio del mismo grupo, que mejora limitaciones de estudio anterior. En el análisis post-hoc de 523 pacientes con síntomas persistentes ($\leq 30\%$ DLS en semanas 1-2) sí se apreciaron diferencias entre los GI y GC en las semanas 3-24 en el porcentaje de DLS: 5,7 (0,0 a 11,3) entre GI1 y GC y 5,9 (0,1 a 11,7) entre GI2 y GC. Dado que pérdidas postaleatorización altas (24%), las diferencias significativas encontradas en el análisis post-hoc deben ser confirmadas en futuros estudios. Financiado por MSD
				Porcentaje medio días libres de síntomas (DLS) en 20 semanas	58,2%	IAB	2,6%	(p>0,05)	
				Exacerbaciones	33,3%	RAR	1,9%	(p>0,05)	
				Uso corticoides	19,2%	IAR	3,3%	(p>0,05)	
	324	328	H	Porcentaje medio días libres de síntomas en 4 semanas	37%	IAB	1,5%	(p>0,05)	
				Porcentaje medio días libres de síntomas (DLS) en 20 semanas	58,2%	IAB	2,5%	(p>0,05)	
				Exacerbaciones	33,3%	RAR	1,6%	(p>0,05)	
				Uso corticoides	19,2%	iAR	0,2%	(p>0,05)	

Anexo PV-3 .- Tabla simplificada de prevención: INMUNOGLOBULINA

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios	
Palivizumab										
Immunoglobulina vs placebo										
Groothuis ⁴⁹⁸ 1993 IgIV 750 mg/Kg cada mes	81	89	H	Infecciones respiratorias inf por VRS	22,4%	RAR	-13,8%	(p= 0,01)	2/5 (a,d.). Secuencia de aleatorización no descrita y ólo cegamiento para seguimiento telefónico. Efectos adversos leves, pero mayor problema con el acceso intravenoso. Diferencias significativas con IgIV alta dosis; en el caso de IgIV baja dosis sólo diferencia en días de UCI. Financiado parcialmente por MedImmune	
				Reducción infección VRS mod-grave		RRR	72%	(p= 0,03)		
				Hospitalización	20,2%	RAR	-12,8%	(p= 0,02)		
				Días de hospitalización	128	DM	-85	(p= 0,002)		
	IgIV 150 mg/Kg cada mes	79	89	H	Infecciones respiratorias inf por VRS		RRR	27%		(p= 0,35)
					Reducción infección VRS mod-grave		RRR	53%		(p= 0,13)
					Hospitalización					(p> 0,05)
					Días de hospitalización					(p> 0,05))
PREVENT Study Group ⁴⁹⁶ 1997 IgIV 750 mg/Kg cada mes	250	260	H	Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS	13,5%	RAR	-5,5%	0,1 a 10,8	4/5 (a,b,c,d). No definidos los criterios de ingreso (medida principal del ECA) e insuficiente expresión de la magnitud de efecto en la variable principal (se expresa la RRR, y se obvia la RAR y NNT). Para las medidas secundarias los resultados se expresan como incidencia acumulada y como número de eventos por cada 100 pacientes, lo que puede inducir a confusión. Cuando se realiza el análisis por pacientes ingresados*. Destacan las complicaciones secundarias a la sobrecarga de volumen infundida, principalmente en DBP. El balance riesgo-beneficios es desfavorable respecto a palivizumab. Liderado por MedImmune	
						NNT	18	9 a 100		
				Días hospitalización (por 100 niños)	129	DM	-69	(p= 0,045)		
				" (por ingreso)*	9,5	DM	-2	(p ¿)		
				Días oxigenoterapia (por 100 niños)	85	DM	-51	(p= 0,007)		
				" (por ingreso)*	6,3	DM	-2,1	(p ¿)		
				Necesidad VM (por 100 niños)	1,9%	DM	0,1%	(p >0,05)		
				" (por ingreso en UCI)*	14,2%	DM	10,8%	(p ¿)		
				Necesidad UCI (por 100 niños)	4,6%	DM	-1,4%	(p> 0,05)		
				" (por ingreso)*	34%	DM	6%	(p ¿)		
				Días UCI (por 100 niños)	50	DM	-22	(p> 0,05)		
				" (por ingreso en UCI)*	3,7	DM	-0,2	(p ¿)		
Días con LRI ≥3: (por 100 niños)	106	DM	-57	(p= 0,049)						
" (por ingreso)*	7,8	DM	-1,7	(p ¿)						

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Palivizumab									
Simoes ⁴⁹⁷ 1998 IgIV 750 mg/Kg cada mes	202	214	H	Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS	15%	RAR	-5%	-1,8 a 10,9	3/5 (a,b,d). Sólo cegamiento para seguimiento telefónico
				Días hospitalización (por 100 niños)	107	DM	-35	(p= 0,15)	No definidos los criterios de ingreso (medida principal del ECA) e insuficiente expresión de la magnitud de efecto en la variable principal (se expresa la RRR, y se obvia la RAR y NNT). Para las medidas secundarias los resultados se expresan como incidencia acumulada y como número de eventos por cada 100 pacientes, lo que puede inducir a confusión *. Mayor incidencia de episodios cianóticos en cardiopatías cianógenas (28% vs 8,5% GC; p= 0,009), por lo que se desaconseja en esta población. La única diferencia significativa es la reducción de hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS en < 6 meses. Financiado por MedImmune
				" (por ingreso)*	7,1	DM	-0,2	(p ¿)	
				Necesidad VM (por 100 niños)	2%	DM	-1%	(p= 0,51)	
				" (por ingreso en UCI)*	19%	DM	5 %	(p ¿)	
				Días VM (por 100 niños)	55	DM	-9	(p= 0,59)	
				" (por ingreso en UCI)*	3,9	DM	0,5	(p ¿)	
				Necesidad UCI (por 100 niños)	5%	DM	-3%	(p= 0,23)	
				" (por ingreso)*	31%	DM	7%	(p ¿)	
				Días UCI (por 100 niños)	68	DM	-18	(p= 0,24)	
				" (por ingreso en UCI)*	14,5	DM	-1,9	(p ¿)	
				Días con LRI ≥3: (por 100 niños)	86	DM	-29	(p= 0,54)	
				" (por ingreso)*	5,8¿7	DM	-0,4	(p ¿)	
				Mortalidad (por 100 niños)	6,1%	DM	0,3	(p> 0,05)	
				" (por ingreso en UCI)*	37%	DM	25%	(p ¿)	

*Datos dados por el ECA. ** Datos calculados sobre los niños que ingresan (de donde se obtienen los resultados)

Anexo PV-4.- Tabla simplificada de prevención (ECA): PALIVIZUMAB

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95%(p)	Calidad. Comentarios		
Palivizumab											
Palivizumab vs placebo											
Impact Study ⁴⁹⁹ 1998 Pvz 15 mg/Kg IM, 1 vez al mes (5 meses)	1002	500	H	Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS	10,6%	RAR	-5,8%	2,8 a 8,8	5/5 (a,b,c,d,e). En prematuros ≤35 SG con o sin DPB. No definidos los criterios de ingreso (medida principal del ECA) e insuficiente expresión de la magnitud de efecto en la variable principal (se expresa la RRR, y se obvia la RAR y NNT). Los resultados clínicamente importantes (mortalidad y/o gravedad de la infección por VRS) se han considerado como medidas secundarias. Para las medidas secundarias los resultados se expresan como incidencia acumulada y como número de eventos por cada 100 pacientes, lo que puede inducir a confusión. Cuando se realiza el análisis por pacientes ingresados* se comprueba que en el GI se ingresa menos, pero estos están más graves (conclusión opuesta al artículo). Los dos únicos pacientes ingresados que fallecen están en el GI. Entre los grupos de mayor riesgo (<32 SG y con DBP) resulta menos efectivo. Financiado por MedImmune		
				Días hospitalización (por 100 niños)	62,6	DM	-26,2	(p <0,001)			
				" (por ingreso)*	5,9	DM	1,7	(p >0,05)			
				Días oxigenoterapia (por 100 niños)	50,6	DM	-20,3	(p <0,001)			
				" (por ingreso)*	4,8	DM	1,5	(p >0,05)			
				Necesidad VM (por 100 niños)	0,2%	DM	0,5%	(p >0,05)			
				" (por ingreso en UCI)*	7%	DM	47%	(p <0,05)			
				Días VM (por 100 niños)	1,7	DM	6,7	(p > 0,05)			
				" (por ingreso con VM)*	8,5	DM	3,5	(p > 0,05)			
Necesidad UCI (por 100 niños)	3,0%	DM	-1,7%	(p = 0,026)							
" (por ingreso)*	28%	DM	-1%	(p > 0,05)							
Días UCI (por 100 niños)	12,7	DM	0,6	(p > 0,05)							
" (por ingreso en UCI)*	4,2	DM	6,3	(p > 0,05)							
Mortalidad (por 100 niños)	1%	DM	-0,6%	(p > 0,05)							
" (por ingreso)*	0%	DM	4,1%	(p > 0,05)							
Feltes ⁵⁰³ 2003 Pvz 15 mg/Kg IM, 1 vez al mes (5 meses)	639	648	H	Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS	9,7%	RAR	-4,4%	1,7 a 7,3	5/5 (a,b,c,d,e). En ≤ 24 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. No definidos los criterios de ingreso (medida principal del ECA), el concepto "hemodinámicamente significativo" e insuficiente expresión de la magnitud de efecto en la variable principal (se expresa la RRR, y se obvia la RAR y NNT). Los resultados clínicamente importantes (mortalidad y/o gravedad de la infección por VRS) se han considerado como medidas secundarias. Para las medidas secundarias los resultados se expresan como incidencia acumulada y como número de eventos por cada 100 pacientes, lo que puede inducir a confusión. Cuando se realiza el análisis por pacientes ingresados* se comprueba que las diferencias son menos marcadas. Entre los grupos de mayor riesgo (cardiopatías cianógenas) resulta menos efectivo. Financiado por MedImmune		
				Días hospitalización (por 100 niños)	129	DM	-71,6	(p = 0,03)			
				" (por ingreso)*	13,3	DM	-2,5	(p >0,05)			
				Días oxigenoterapia (por 100 niños)	101,5	DM	-73,6	(p = 0,014)			
				" (por ingreso)*	10,4	DM	-5,2	(p >0,05)			
				Necesidad VM (por 100 niños)	2,2%	DM	-0,9%	(p >0,05)			
				" (por ingreso en UCI)*	58,3%	DM	3,2%	(p <0,05)			
				Días VM (por 100 niños)	54,7	DM	-48,2	(p > 0,05)			
				" (por ingreso con VM)*	25,3	DM	-20,1	(p > 0,05)			
Necesidad UCI (por 100 niños)	3,7%	DM	-1,7%	(p > 0,05)							
" (por ingreso)*	38,1%	DM	0,1%	(p > 0,05)							
Días UCI (por 100 niños)	71,2	DM	-55,3	(p > 0,05)							
" (por ingreso en UCI)*	7,3	DM	-4,3	(p > 0,05)							
Mortalidad (por 100 niños)	4,2%	DM	-0,9%	(p > 0,05)							
" (por ingreso)*	¿?	DM	¿?								

*Datos dados por el ECA. ** Datos calculados sobre los niños que ingresan (de donde se obtienen los resultados)

Anexo PV-5.- Tabla simplificada de prevención (estudios observacionales): PALIVIZUMAB

Comparación Autor año	CE	CC	D	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Efectividad de palivizumab en estudios observacionales									
Prevención contagio nosocomial UCIN									
Cox ⁵²³ 2001	8		SC	Riesgo adquisición de VRS		IA	0%		2/5; Dos exitus no relacionados entre tratados
Abadesso ⁵²² 2004	19	41	SC	Riesgo adquisición de VRS	10,5%	RAR	10,5%		2/5; No estimable el efecto atribuible a Pvz
Antes-después palivizumab									
Singleton ⁵⁰⁹ 2003									3/5; Nativos de Alaska (alto riesgo de BQL)
Cohorte completa	-	-	CR	Ingresos IRA /1000 RN/año	312	RAR	-96		<36 SG de bajo riesgo y 36 SG; Cohorte de referencia no detallada; Disminución de 1ª IRA VRS+ pero aumento del total de ingresos por IRA
				Ingresos 1ª IRA VRS+/1000 RN/año	154	RAR	10		
<36 SG de alto riesgo	60	41	CR	Ingreso 1ª IRA VRS+	43,9%	RR	0,34	0,17 a 0,68	Alto riesgo: candidatos a Pvz
>36 SG	1805	1740	CR	Ingreso 1ª IRA VRS+	14,8%	RR	0,96	0,82 a 1,13	No se aportan datos de ingresos total IRA
Pedraz ⁵¹² 2003	1583	1919	CR	Ingreso por IRA baja	20%	RAR	10,9%	8,5 a 13,2%	2/5; ≤32 SG; Financiado por Abbott; Criterios de Pvz SEN 2000-2002; Bajo riesgo en grupo control de IRA baja VRS- (sugiere registro diferencial de casos VRS+)
				Ingreso por IRA baja VRS-	5,2%	RAR	1,5%	0 a 3,1%	
				Ingreso por IRA baja VRS+	13,2%	RAR	9,3%	7,4 a 11,2%	
Singleton ⁵¹⁰ 2006									1/5; No se detalla la población de referencia; Criterio de tratamiento: ≤32 SG, 32-36 SG y >36 SG con enfermedad pulmonar grave
<1 año	-	-	Ec	Ingresos IRA baja/1000 RN/año	284	RR	0,99	(p=0,89)	
				Ingresos IRA VRS+/1000 RN/año	178	RR	0,58	(p<0,001)	Los resultados sugieren un cambio en el perfil etiológico o en la detección del VRS.
<1 año prematuros	-	-	Ec	Ingresos IRA baja/1000 RN/año	472	RR	0,90	(p=0,14)	
				Ingresos IRA VRS+/1000 RN/año	317	RR	0,39	(p<0,001)	
Mitchell ⁵¹⁶ 2006	1338	1188	CP	Ingreso por infección VRS+	4,5%	RR	0,62	0,42 a 0,93	3/5; <36 SG; Grupos de población (no indican los tratados globales); Financiado por Abbott; Diferencias a expensas de subgrupo alto riesgo
Riesgo medio post-pre	842	907	CP	Ingreso por infección VRS+	3,3%	RR	0,83	0,48 a 1,41	Riesgo medio: 33-35 SG; Alto: <33 SG; 33-35 SG + EPC
Riesgo alto post-pre	496	411	CP	Ingreso por infección VRS+	7,3%	RR	0,41	0,23 a 0,76	
Riesgo alto tratados / no tratados	274	216	CP	Ingreso por infección VRS+	4,6%	RR	0,39	0,14 a 1,14	
Grimaldi ⁵¹⁴ 2007	108	88	CR	Ingreso por BQL VRS+	14,8%	RAR	13,7%	6,7 a 20,7%	2/5; ≤30 SG, sin DBP, edad <6 m; Criterios de Pvz de estudio Impact
						NNT	6	4 a 11	
Giebels ⁵⁰⁶ 2008	35	40	CR	Ingreso por enf. Respiratoria	17,5%	RR	0,49	0,14 a 1,75	2/5; Fibrosis quística; <18 meses al diagnóstico; Cohortes heterogeneas
Tratados vs no tratados coetáneos									
Henckel ⁵¹⁵ 2004									Criterio de indicación de tratamiento no claro, con cumplimiento irregular; Implantación de
Prematuros ≤32 SG sin EPC	75	567	CR	Ingreso por BQL VRS+	3,9%	RAR	1,2%	-2.8 a 5,2%	

Comparación Autor año	CE	CC	D	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Efectividad de palivizumab en estudios observacionales									
Enfermedad pulmonar crónica	151	44	CR	Ingreso por BQL VRS+	6,8%	RAR	0,5%	-8,1 a 9	Pvz el 2º año; 1º año discrecional
Lacaze-Masmonteil³⁷ 2004	376	2370	CP	Ingreso por infección VRS+	7,2%	RR	0,85	0,56 a 1,3	4/5; Prematuros ≤33 SG; Cohortes heterogéneas; Análisis no ajustados por lo que no es valorable la ausencia de reducción del riesgo en grupo tratado; Posible aumento de IRA VRS negativas; Financiado por Abbott
				Ingreso por cualquier causa	27,4%	RR	1,59	1,39 a 1,82	
				Ingreso por IRA baja	15%	RR	1,9	1,6 a 2,6	
				Ingreso por IRA baja VRS-	5,8%	RR	3,65	2,8 a 4,7	
Mitchell⁵¹⁶ 2006	1338	1318	CP	Ingreso por infección VRS+	3,8%	RR	0,73	0,47 a 1,13	3/5; <36 SG; Financiado por Abbott; Calgary (tratados) vs Edmonton de 1999 a 2002 Sólo diferencias en subgrupo alto riesgo
Riesgo medio (33-35 SG)	842	834	CP	Ingreso por infección VRS+	2,1%	RR	1,27	0,69 a 2,33	
Riesgo alto (<33 SG; ≤35+EPC)	496	425	CP	Ingreso por infección VRS+	7%	RR	0,43	0,23 a 0,79	
Pautas correctas vs incorrectas									
Parnes⁵¹⁷ 2003	1577	472	CP	Ingreso 1ª infección por VRS	4,4%	RAR	2%	(p=0,02)	2/5; <32 SG 46,6%; 32-35 SG 45,2%; >35 SG 8,1%; UCIN: 46%; EPC 24%; cardiopatía 5%; fibrosis quística (1%)
Resch⁵¹⁸ 2006	90	148	CP	Ingresos por infección VRS+	8,1%	RAR	4,8%	-1 a 10,5%	1/5; Prematuros >29 y ≤32 SG tratado con Pvz; Bajo riesgo de ingreso; No se menciona si tratado en mes previo al ingreso.
Medrano⁵⁰⁴ 2007	647	113	CP	Ingresos por IRA VRS+	7,08%	RR	3,05	2,14 a 4,35	4/5; Cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas; Financiado por Laboratorios Abbott
Días protegidos vs no protegidos									
Singleton⁵⁰⁹ 2003	335	-	CP	Ingresos 1ª IRA VRS+/1000 d	1,07	RR	0,52	0,28 a 0,93	3/5; Nativos de Alaska (alto riesgo de BQL); Protegidos: <1 mes de la dosis
Otras comparaciones									
Prais⁵⁰⁸ 2005	167	129	CR	Ingreso en UCI por BQL VRS+	81,4%	RAR	7,7%	(p=0,127)	1/5; Ingresos en UCIP de Israel; Escaso impacto de Pvz en los ingresos en UCI; Los casos con VM eran un 16% tras Pvz.
				Ingresos con criterios AAP de Pvz	17%	RAR	0%		
Mansbach⁵⁰⁷ 2007	32	561	CP	Ingreso desde urgencias	39%	RR	1,4	0,97 a 1,9	2/5; Cohortes heterogeneas; Sólo el 49% de los que cumplían criterios recibieron Pvz; La peor evolución no puede atribuirse a Pvz
Casos de BQL con/sin Pvz previo				Tratados corticoides en urgencias	15%	RAR	-16%	(p=0,02)	
				Ingreso en UCI	3%	RAR	0%		

Comparación Autor año	CE	CC	D	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Efectividad de palivizumab en estudios observacionales									
Tratados con P vz sin control									
Sorrentino ⁵¹³ 2000	1839		CP	Ingreso 1ª infección por VRS		IA	2,3%		2/5; Financiado MedImmune Inc.; <32 SG 57,4%: (26); Antecedente UCIN: 51,5%; EPC (21,9%), cardiopatía (2,2%)
				Ingreso enf. respiratorias VRS-		IA	8,1%		
G.H. Benazuza ³ 2002	283		CP	Ingreso por BQL		IA	10,6%	6,8 a 14,3%	3/5; ≤32 SG 86,9%; DBP 38,4 %; cardiopatías 5,9 %
				Ingreso por BQL VRS+		IA	3,9%	1,4 a 6,3%	
Oh ⁵²⁷ 2002	480		CP	Ingreso por IRA baja VRS+		IA	2,4%		2/5; ≤32 SG <6 meses o DBP <2 años
Parnes ⁵¹⁷ 2003									2/5; Financiado MedImmune Inc.
Global	2116		CP	Ingreso 1ª infección por VRS		IA	2,4%		<32 SG 46,6%; 32-35 SG 45,2%; >35 SG 8,1%; UCIN: 46%; EPC 24%; cardiopatía 5%; fibrosis quística (1%)
<32 SG	986		CP	Ingreso 1ª infección por VRS		IA	4,5%		
32-35 SG	957		CP	Ingreso 1ª infección por VRS		IA	1,6%		
EPC	508		CP	Ingreso 1ª infección por VRS		IA	5,8%		
Romero ⁵¹⁹ 2003									2/5; Financiado MedImmune Inc. Centros USA (por años: 9, 12, 50 y 116)
1998-1999 (Sorrentino 2000)	1839		CP	Ingreso 1ª infección por VRS		IA	2,3%		<32 SG 40-57,8% (por años 57,4%; 57,8%; 46%; 40%); EPC (22,8-24%); cardiopatía 4,3-5,7%; Antecedente de UCIN (en 1998-1999 51,5%; 2000-2001: 46%)
1999-2000	2830		CP	Ingreso 1ª infección por VRS		IA	2,4%		
2000-2001	2116		CP	Ingreso 1ª infección por VRS		IA	2,9%		
2001-2002	5091		CP	Ingreso 1ª infección por VRS		IA	1,5%		
									Entre el 20% y el 33% de los ingreso UCI
Naver ⁵²⁶ 2004	390		CP	Ingreso infección por VRS		IA	4,1%		2/5; <26 SG;
Saji ⁵⁰⁵ 2005	108		CR	Ingreso infección por VRS		IA	4,6%		2/5; Cardiopatas; Cianosis 25%, congestión pulmonar 21,3% e hipertensión pulmonar 7,4%; colaboración en recogida de datos de Abbott
Boivin ⁷² 2007	116		CP	BQL		IA	31%		3/5; <33 SG 64,7%; 33-35 SG 14,7%; EFC 6%; cardiopatas 6%; Financiado por MedImmune Inc.
				Ingreso por BQL		IA	3,4%		
				BQL VRS+		IA	6,9%		
				Ingreso por BQL VRS+		IA	0,8%		
Medrano ⁵⁰⁴ 2007	760		CP						4/5; Cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas; Financiado por Laboratorios Abbott
Global				Ingreso por IRA		IA	10,4%	8,2 a 12,6%	
				Ingreso por IRA VRS+		IA	3,6%		

Comparación Autor año	CE	CC	D	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Efectividad de palivizumab en estudios observacionales									
Cohen⁵²⁰ 2008									
Total cardiopatías	1500		CP	Ingreso 1ª infección por VRS		IA	1,9%		2/5; Financiado por MedImmune Inc.; Cardiopatías congénita; De 2000 a 2004 Riesgo global por años: 4,3%; 2,8%; 1,4% y 1,5%; Cianóticas por años: 19,6%, 23,7%, 19,3%, 37,5%; Hemodinámicamente inestables 2002- 2003: 32,7%; 2003-2004 50,9%;
Cardiopatía acianóticas	1072		CP			IA	1,6%		
Cardiopatía acianóticas	428		CP			IA	2,6%		

Anexo C-1 .- Tabla simplificada con las principales características de los estudios de costes sobre palivizumab

Pacientes diana Autor / Año / País	D	Pr	Hr	TD	F	Datos efectividad	AS	Población	Resultado	Calidad. Comentarios
Palivizumab vs no profilaxis										
Joffe ⁵³⁹ 1999 (USA) ≤ 36 SG	ACE	S, Pd	TV	3% (B y C)	No	EHE, AVG (NNT)	Si	23-32 SG, oxigenoterapia ≥28 d, alta UCI Set-Nov	12.000 \$ / EHE 33.000 \$ / AVG NNT= 7,4	5/5 (a,b,c,d,e); Modelo de decisión con Pvz e IgIV. 8 subgrupos (según EG, oxigenoterapia y mes alta). Datos de IgIV que son entre 1,5 y 2 veces superiores a los de Pvz en cada análisis
								33-36 SG, oxigenoterapia <28 d, alta UCI Dic-Agos	420.000 \$ / EHE 1.200.000 \$ / AVG NNT= 1152	
Lofland ⁵⁴⁰ 2000 (USA) ≤ 35 SG	ACE	Pd	1 a	No	Si	EIE	Si	≤ 35 SG (si infección 5% en Pvz)	De 0 a 39.591 \$ / EIE (si infección de 38 y 10% en no profilaxis) y coste tto Pvz 2500 \$ De 2.702 a 79.706 \$ / EIE (si infección de 38 y 10% en no profilaxis) y coste tto Pvz 4500 \$	3/5 (a,b,d); Modelo de decisión
Numa ⁵⁵⁵ 2000 (Australia) Prematuros ≤35 SG (≤6 meses) o con EPC (≤2 años)	ACE, ACB	Pd	No	No	No	DHE	No	Pacientes diana y peso < 6,7 Kg	27.784 \$A / DHE	2/5 (a,b); No especificado modelo con Pvz e IgIV. Coste profilaxis entre 7,2 y 65,3 veces el dinero ahorrado en DHE
								Pacientes diana y peso > 6,7 Kg	55.572 \$A / DHE	
Stevens ⁵⁴¹ 2000 (USA) ≤ 32 SG	ACE	Pd	1 a	No	No	EHE (NNT)	No	≤ 26 SG	18.183 \$ / EHE NNT= 9	2/5 (a,b); No especificado modelo con Pvz e IgIV. 4 subgrupos (según EG). Datos de IgV aprox 1,5 veces superiores a los de Pvz en cada análisis
								31-32 SG	72.712 \$ / EHE NNT= 28	
Schrand ⁵⁴² 2001 (USA) < 2 años con riesgo elevado de infección por VRS	ACB	No	No	No	No	Costes medicación e ingreso	Si	Ratio beneficio-coste	1,15: 1	2,5 (b,c); Modelo de decisión en el contexto de un estudio de cohortes retrospectivo y compara periodo 1998-9 (GI: con profilaxis con IgIV y Pvz, n= 61) y 1994-5 (GC: sin profilaxis, n= 40
Simpson ⁵⁵² 2001 (GB) ≤35 SG (≤6 meses) o con EPC (≤2 años)	ACE	Pd	TV	1,5% (B)	No	EHE, AVG	Si	≤35 SG (≤6 meses) o con EPC (≤2 años)	43.000 £ / EHE 96.000 £ / AVG	5/5 (a,b,c,d,e); Modelo de decisión en el contexto de una RS. El CEI disminuye de 30.000 £ / AVG cuando la probabilidad de hospitalización es ≥ 31%
Farina ⁵⁶⁰ 2002 (Argentina) ≤35 SG (≤6 meses) o ≤28 SG (≤12 meses) o con EPC (≤2 años)	ACE	S	2 a	No	No	EHE (NNT)	Si	≤35 SG (≤6 meses) o ≤28 SG (≤12 meses) o con EPC (≤2 años)	15.358 \$ / EHE (NNT: 7,9)	2/5 (a,b); No especificado modelo; hipotética prescripción a una cohorte de RN (24 con DBP y 18 pretérminos)

Conferencia de Consenso. Bronquiolitis aguda

Pacientes diana Autor / Año / País	D	Pr	Hr	TD	F	Datos efectividad	AS	Población	Resultado	Calidad. Comentarios
Shireman ⁵⁴³ 2002 (USA) ≤ 10 meses nacidos durante epidemia de VRS (prematuros y/o con EPC)	ACB	Pd	1 a	No	No	Costes medicación e ingreso	No	Ratio beneficio-coste	1: 6,67	1/5 (a); No especificado modelo
Vogel ⁵⁶² 2002 (N.Zelanda) ≤32 SG	ACE	S	No	No	No	EHE (NNT)	Si	≤32 SG sin EPC	32.000 \$NZ / EHE NNT= 7	4/5 (a,b,c,d); No especificado modelo. 4 subgrupos (según EG y EPC)
								29-31SG con EPC	175.000 \$NZ / EHE NNT= 26	
Lapeña ⁵⁴⁸ 2003 (España) ≤32 SG	ACE	Pd	2 a	No	No	EHE (NNT)	No	≤30 SG	12.915 € / EHE NNT= 9	3/5 (a,b,c); No especificado modelo.
								≤32 SG	20.900 € / EHE NNT= 14	
Roeckl-Wiedmann ⁵⁵⁹ (Alemania) ≤35 SG con o sin EPC	ACE	S	1 a	No	Si	EHE (NNT)	Si	≤35 SG con EPC, hermanos en guardería y alta en Oct-Dic	6.639 € / EHE NNT= 4	3/5 (a,b,c); Modelo de decisión con cohorte de 1013 prematuros. 4 subgrupos (según EPC, guardería y mes alta)
								≤35 SG sin EPC, no hermanos en guardería y alta en En-Sept	204.484 € / EHE NNT= 54	
Strutton ⁵⁴⁴ 2003 (USA) ≤35 SG	ACE	S, P	No	5% (B y C)	Si	AVG	No	≤35 SG	62.400 \$ / AVG (perspectiva S) 66.400 \$ / AVG (perspectiva Pd)	1/5 (a); No especificado modelo. Datos de IgV aprox 2 veces superiores a los de Pvz en cada análisis. Similar estudio en vacuna anti-varicela y anti-neumococo
Wegner ⁵⁴⁵ 2004 (USA) < 1 años de 32-35 SG (sin EPC ni CC)	MC	Pd	No	No	No	Costes directos	No	32-35 SG	102.073 \$ para prevenir un caso de hospitalización por VRS	1/5 (a); Estudio de cohortes: 185 con Pvz y 182 sin Pvz
Yount ⁵⁴⁶ 2004 (USA) CC ≤ 2 años	ACU	S	TV	3% (B y C)	No	AVG , AVAC	Si	CC ≤ 2 años	100.338 \$ / AVG 114.337 \$ / AVAC	5/5 (a,b,c,d,e); Modelo de decisión: cohorte Pvz (5000) y no profilaxis (5000)
Chirolì ⁵⁵⁷ 2005 (Italia) CC ≤ 2 años	ACE	TP	TV	No	¿	AVG	¿	CC ≤ 2 años	7.186 € / AVG	3/5 (a,b,c); Modelo de decisión
Elhassan ⁵⁴⁷ 2006 (USA) 26-32 SG sin EPC	ACU, ACB	S	1 a 8 a	3% (B y C)	No	AVAC	No	En M1 (ACB)	Incremento de costes, entre 2.527 \$ (29-30 SG) y 6.452 \$ (28 SG)	5/5 (a,b,c,d,e); Modelo de decisión doble: M1, asumiendo no relación con asma (ACB) y M2, asumiendo relación con asma (ACU) 1año en ACB 8 años en ACU
								En M2 (ACU)	CEI varía entre 675.780 \$ / AVAC (29-30 SG) y 1.855.000 \$ / AVAC (32 SG).	
Lázaro ⁵⁴⁹ 2006 (España) 32-35 SG y 2 ó más factores de riesgo	ACU	S, Pd	TV	3% (B y C)	Si	AVG, AVAC	Si	32-35 SG y 2 ó más factores de riesgo	CEI es de 13.849 € / AVAC y 16.609 € / AVG (perspectiva Pd) y 4.605 € / AVAC y 5.524 € / AVAC (perspectiva S)	5/5 (a,b,c,d,e); Modelo de decisión (considera dos asunciones dudosas: reducción en la tasa de mortalidad y que la prevención de ingreso por BA lleve implícita una reducción del desarrollo de asma)

Conferencia de Consenso. Bronquiolitis aguda

Pacientes diana Autor / Año / País	D	Pr	Hr	TD	F	Datos efectividad	AS	Población	Resultado	Calidad. Comentarios
Meberg ⁵⁶¹ 2006 (Noruega) CC	ACB	Pd	No	No	No	EHE (NNT)	No	Ratio beneficio-coste NNT	1: 31 24	2/5 (a,b); No modelo de decisión
Raya ⁵⁵¹ 2006 (España) 32-35 SG y 2 ó más factores de riesgo	ACE	H	1 a	No	No	EHE	Si	32-35 SG y 2 ó más factores de riesgo	59.885 € / EHE	3,5 (a,b,d); Modelo de decisión
Reeve ⁵⁵⁶ 2006 (Australia) ≤33 SG o < 2.500 g (y/o origen indígena o con hermanos) o con EPC o CC, exUCI	ACE	Pd	No	No	Si	EHE (NNT)	No	Peso RN < 2500 g y con hermanos ≤33 SG	69.861 € / EHE NNT= 11 98.818 € / EHE NNT= 16	2/5 (a,b); No modelo de decisión. 5 subgrupos (según EG, peso, hermanos, origen indígena)
Lázaro ⁵⁵⁰ 2007 (España) ≤ 35 SG y EPC	ACU	S, P	TV	3,5% (B y C)	Si	AVG, AVAC	Si	≤ 35 SG y EPC	CEI es de 13.846 € / AVAC y 18.887 € / AVG (perspectiva Pd) y 4.095 € / AVAC y 5.583 € / AVAC (perspectiva S)	5/5 (a,b,c,d,e); Modelo de decisión (considera dos asunciones dudosas: reducción en la tasa de mortalidad y que la prevención de ingreso por BA lleve implícita una reducción del desarrollo de asma)
Nuijten ⁵⁵³ 2007 (GB) ≤35 SG (≤6 meses) o con EPC (≤2 años) o con CC (≤2 años)	ACU	S, Pd	TV	3,5% (B y C)	Si	AVG, AVAC	Si	≤35 SG (≤6 meses) o con EPC (≤2 años) CC (≤2 años)	16.720 £ / AVAC y 22.826 £ / AVG 6.664 £ / AVAC (14.1816 en cianóticos y 3.512 en acianóticos) y 7.002 £ / AVG	5/5 (a,b,c,d,e); Modelo de decisión (considera dos asunciones dudosas: reducción en la tasa de mortalidad y que la prevención de ingreso por BA lleve implícita una reducción del desarrollo de asma)
Wang ⁵⁵⁴ 2008 (GB) ≤ 35 SG, EPC o CC	ACE, ACU	S, Pd	TV	3,5% (B y C)	No	EHE, AVG, AVAC	No	≤ 35 SG Niños con EPC Niños con CC	51.800 £ / EHE, 446.100 £ / AVG, 454.100 £ / AVAC (perspectiva Pd) y 475.600 £ / AVAC (perspectiva S) 67.600 £ / EHE, 62.600 £ / AVG, 63.800 £ / AVAC (perspectiva Pd) y 66.900 £ / AVAC (perspectiva S) 78.600 £ / EHE, 78.400 £ / AVG, 79.800 £ / AVAC (perspectiva Pd) y 83.200 £ / AVAC (perspectiva S)	5/5 (a,b,c,d,e); Modelo de decisión en el contexto de una RS (no considera secuelas: sibilancias / asma)
Chirico ⁵⁵⁸ 2009 (Italia) < 33 SG, 33-35 SG y DBP	ACU	Pd	TV	3% (B y C)	No	AVG, AVAC	Si	< 33 SG 33-35 SG DBP	17.855 € / AVG 9.380 € / AVAC 28.417 € / AVG 14.937 € / AVAC 4.332 € / AVG 8.676 € / AVAC	5/5 (a,b,c,d,e); Modelo de decisión

BIBLIOGRAFÍA

1. Figueras Aloy J, López Sastre J, Medrano López C, Bermúdez-Cañete Fernández R, Fernández Pineda L, Bonillo Perales A, et al. Consenso multidisciplinar español sobre la profilaxis de la infección respiratoria pediátrica por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:63-71.
2. Castro-Rodríguez J, Rodrigo G. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123:e519-25.
3. Grupo de Hospitales Benazuza. Quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía. Resultados de la epidemia de VRS 2000-2001. *An Esp Pediatr*. 2002;56:293-7.
4. Groothuis J, Bauman J, Malinoski F, Eggleston M. Strategies for prevention of RSV nosocomial infection. *J Perinatol*. 2008;28:319-23.
5. Kimpen JL, Schaad UB. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:479-81.
6. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Cmaj*. 2003;169:207-8.
7. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328:1490.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336:924-6.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *Bmj*. 2008;336:995-8.
10. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Bmj*. 2008;336:1106-10.
11. McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child*. 1983;137:11-3.
12. SIGN. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. Available at: <http://www.sign.ac.uk>. 2006.
13. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282:1440-6.
14. Bonillo Perales A, DiezDelgado Rubio J, Ortega Montes A, Infante Marquez P, Jimenez Liria M, Batlles Garrido J, et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el ImpactRSV Study Group. *An Esp Pediatr*. 2000;53:527-32.
15. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Jr., Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr*. 2000;137:865-70.
16. Gonzalez Garcia H, Garcia Garcia F, Fernandez Alonso J, Izquierdo Lopez B, Pino Vazquez A, Blanco Quiros A. Estudio clínicoepidemiológico de la bronquiolitis aguda. *An Esp Pediatr*. 2000;53:520-6.
17. Albernaz EP, Menezes AMB, Cesar JA, Victoria CG, Barros FC, Halpern R. Risk factors associated with hospitalization for bronchiolitis in the post-neonatal period. *Revista de Saude Publica*. 2003;37:485-93.
18. Nielsen HE, Siersma V, Andersen S, Gahrn-Hansen B, Mordhorst CH, Norgaard-Pedersen B, et al. Respiratory syncytial virus infection--risk factors for hospital admission: a case-control study. *Acta Paediatr*. 2003;92:1314-21.
19. Bronchiolitis-associated outpatient visits and hospitalizations among American Indian and Alaska Native children--United States, 1990-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:707-10.
20. Fjaerli HO, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993-2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatr*. 2004;4:25.
21. Mansbach JM, Emond JA, Camargo CA, Jr. Bronchiolitis in US emergency departments 1992 to 2000: epidemiology and practice variation. *Pediatr Emerg Care*. 2005;21:242-7.
22. Díez Domingo J, Ridao López M, Úbeda Sansano I, Ballester Sanz A. Incidencia y costes de la hospitalización por bronquiolitis y de las infecciones por virus respiratorio sincitial en la Comunidad Valenciana. Años 2001 y 2002. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:325-30.

23. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Wu P, et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics*. 2007;119:1104-12.
24. Mansbach JM, Pelletier AJ, Camargo CA, Jr. US outpatient office visits for bronchiolitis, 1993-2004. *Ambul Pediatr*. 2007;7:304-7.
25. Yorita KL, Holman RC, Steiner CA, Effler PV, Miyamura J, Forbes S, et al. Severe bronchiolitis and respiratory syncytial virus among young children in Hawaii. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1081-8.
26. Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DS, Mitchell I, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:806-14.
27. Broughton S, Roberts A, Fox G, Pollina E, Zuckerman M, Chaudhry S, et al. Prospective study of healthcare utilisation and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Thorax*. 2005;60:1039-44.
28. Bloemers BLP, Van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RBB, Broers CJM, Van Den Ende K, et al. Down syndrome: A novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis - A prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007;120:e1076-e81.
29. Wang EE, Law BJ, Robinson JL, Dobson S, al Jumaah S, Stephens D, et al. PICNIC (Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada) study of the role of age and respiratory syncytial virus neutralizing antibody on respiratory syncytial virus illness in patients with underlying heart or lung disease. *Pediatrics*. 1997;99:E9.
30. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Cotero A, Domenech E, Figueras-Aloy J, et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. *IRIS Study Group. Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:592-7.
31. Eriksson M, Bennet R, Rotzen-Ostlund M, von Sydow M, Wirgart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr*. 2002;91:593-8.
32. McCormick J, Tubman R. Readmission with respiratory syncytial virus (RSV) infection among graduates from a neonatal intensive care unit. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:262-6.
33. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003;162:230-6.
34. Pedersen O, Herskind AM, Kamper J, Nielsen JP, Kristensen K. Rehospitalization for respiratory syncytial virus infection in infants with extremely low gestational age or birthweight in Denmark. *Acta Paediatr*. 2003;92:240-2.
35. Vicente D, Montes M, Cilla G, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect*. 2003;131:867-72.
36. Duppenhaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter JP, Aebi C. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2004;89:961-5.
37. Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinquier D, Daoud P, Goldfarb G, Vicaut E, et al. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch Dis Child*. 2004;89:562-7.
38. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpaa R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F64-8.
39. Cilla G, Sarasua A, Montes M, Arostegui N, Vicente D, Perez-Yarza E, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. *Epidemiol Infect*. 2006;134:506-13.
40. Doering G, Gusenleitner W, Belohradsky BH, Burdach S, Resch B, Liese JG. The risk of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in preterm infants of 29 to 35 weeks' gestational age. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1188-90.
41. Rietveld E, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Huysman MW, de Groot R, Moll HA. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children: development of a clinical prediction rule. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:201-7.

42. Sangare L, Curtis MP, Ahmad S. Hospitalization for respiratory syncytial virus among California infants: disparities related to race, insurance, and geography. *J Pediatr.* 2006;149:373-7.
43. Carbonell-Estrany X, Quero J. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:874-9.
44. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics.* 1991;88:527-32.
45. Spencer N, Logan S, Scholey S, Gentle S. Deprivation and bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1996;74:50-2.
46. Pardo Crespo MR, Perez Iglesias R, Llorca J, Rodrigo Calabia E, Alvarez Granda L, Delgado Rodriguez M. [Influence of parental smoking on pediatric hospitalization for respiratory illness among children aged less than 2 years]. *An Esp Pediatr.* 2000;53:339-45.
47. Cano Fernandez J, Zabaleta Camino C, de la Torre Montes de Neira E, Yep Chullen GA, Melendi Crespo JM, Sanchez Bayle M. [Pre and postnatal tobacco exposure and bronchiolitis]. *An Pediatr (Barc).* 2003;58:115-20.
48. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:815-20.
49. Boyce TG, Weaver AL, St. Sauver JL, Woodward-Lee AE, Stancl JK, Park JY, et al. Pertussis vaccination and the risk of respiratory syncytial virus-associated hospitalization. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2004;23:897-901.
50. Goetghebuer T, Kwiatkowski D, Thomson A, Hull J. Familial susceptibility to severe respiratory infection in early life. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:321-8.
51. Lapena S, Robles MB, Castanon L, Martinez JP, Reguero S, Alonso MP, et al. Climatic factors and lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus in hospitalised infants in northern Spain. *Eur J Epidemiol.* 2005;20:271-6.
52. Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F. Predicting respiratory syncytial virus hospitalisation in Australian children. *J Paediatr Child Health.* 2006;42:248-52.
53. Broughton S, Bhat R, Roberts A, Zuckerman M, Rafferty G, Greenough A. Diminished lung function, RSV infection, and respiratory morbidity in prematurely born infants. *Arch Dis Child.* 2006;91:26-30.
54. Karr C, Lumley T, Shepherd K, Davis R, Larson T, Ritz B, et al. A case-crossover study of wintertime ambient air pollution and infant bronchiolitis. *Environ Health Perspect.* 2006;114:277-81.
55. Karr C, Lumley T, Schreuder A, Davis R, Larson T, Ritz B, et al. Effects of subchronic and chronic exposure to ambient air pollutants on infant bronchiolitis. *Am J Epidemiol.* 2007;165:553-60.
56. Rossi GA, Medici MC, Arcangeletti MC, Lanari M, Merolla R, Papparatti UDL, et al. Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. *European Journal of Pediatrics.* 2007;166:1267-72.
57. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jimenez J, Fernandez-Colomer B, Guzman-Cabanas J, Echaniz-Urcelay I, et al. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:788-93.
58. Sampalis JS, Langley J, Carbonell-Estrany X, Paes B, O'Brien K, Allen U, et al. Development and validation of a risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalization in premature infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Med Decis Making.* 2008;28:471-80.
59. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S21-32.
60. Terletskaia-Ladwig E, Enders G, Schalasta G, Enders M. Defining the timing of respiratory syncytial virus (RSV) outbreaks: an epidemiological study. *BMC Infect Dis.* 2005;5:20.
61. Alonso A, Andres JM, Garmendia JR, Diez I, Gil JM, Ardura J. Bronchiolitis due to respiratory syncytial virus in hospitalized children: a study of seasonal rhythm. *Acta Paediatr.* 2007;96:731-5.
62. Johnson DW, Adair C, Brant R, Holmwood J, Mitchell I. Differences in admission rates of children with bronchiolitis by pediatric and general emergency departments. *Pediatrics.* 2002;110:e49.

63. Adcock PM, Stout GG, Hauck MA, Marshall GS. Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:842-6.
64. Andreoletti L, Lesay M, Deschildre A, Lambert V, Dewilde A, Watre P. Differential detection of rhinoviruses and enteroviruses RNA sequences associated with classical immunofluorescence assay detection of respiratory virus antigens in nasopharyngeal swabs from infants with bronchiolitis. *J Med Virol*. 2000;61:341-6.
65. Bouscambert-Duchamp M, Lina B, Trompette A, Moret H, Motte J, Andreoletti L. Detection of human metapneumovirus RNA sequences in nasopharyngeal aspirates of young French children with acute bronchiolitis by real-time reverse transcriptase PCR and phylogenetic analysis. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1411-4.
66. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med*. 2004;350:443-50.
67. Pitrez PM, Stein RT, Stuermer L, Macedo IS, Schmitt VM, Jones MH, et al. [Rhinovirus and acute bronchiolitis in young infants]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:417-20.
68. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Martin F, Perez-Brena P, Acosta B, Casas I. Human metapneumovirus infections in hospitalised infants in Spain. *Arch Dis Child*. 2006;91:290-5.
69. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Perez-Brena P, De Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:863-71.
70. Jacques J, Bouscambert-Duchamp M, Moret H, Carquin J, Brodard V, Lina B, et al. Association of respiratory picornaviruses with acute bronchiolitis in French infants. *J Clin Virol*. 2006;35:463-6.
71. Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Saleh N, et al. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:320-4.
72. Boivin G, Caouette G, Frenette L, Carbonneau J, Ouakki M, De Serres G. Human respiratory syncytial virus and other viral infections in infants receiving palivizumab. *J Clin Virol*. 2007.
73. Campanini G, Percivalle E, Baldanti F, Rovida F, Bertaina A, Marchi A, et al. Human respiratory syncytial virus (hRSV) RNA quantification in nasopharyngeal secretions identifies the hRSV etiologic role in acute respiratory tract infections of hospitalized infants. *J Clin Virol*. 2007;39:119-24.
74. Manoha C, Espinosa S, Aho SL, Huet F, Pothier P. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol*. 2007;38:221-6.
75. Corsello G, Di Carlo P, Salsa L, Gabriele B, Meli L, Bruno S, et al. Respiratory syncytial virus infection in a Sicilian pediatric population: risk factors, epidemiology, and severity. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29:205-10.
76. Durani Y, Friedman MJ, Attia MW. Clinical predictors of respiratory syncytial virus infection in children. *Pediatr Int*. 2008;50:352-5.
77. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15:111-8.
78. Reina J, Ferrer F, Ballesteros F, Figuerola J, Mesquida X, Galmes M, et al. Establecimiento de la probabilidad etiológica en las bronquiolitis víricas de la población lactante. *Rev Esp Pediatr*. 2002;58:321-9.
79. Martínez Baylach J, Retana Castán A, Cubells Rieró J. Estudio clínico y epidemiológico de la bronquiolitis aguda en pacientes menores de un año de edad. *Acta Pediatr Esp*. 2004;62:275-80.
80. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191:382-6.
81. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Can respiratory syncytial virus etiology be diagnosed clinically? A hospital-based case-control study in children under two years of age. *Eur J Epidemiol*. 2003;18:431-9.
82. Werno AM, Anderson TP, Jennings LC, Jackson PM, Murdoch DR. Human metapneumovirus in children with bronchiolitis or pneumonia in New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 2004;40:549-51.

83. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The Impact of Dual Viral Infection in Infants Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit Associated with Severe Bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008.
84. García García M, Calvo Rey C, Martín del Valle F, López Huertas M, Casas Flecha I, Díaz-Delgado R, et al. Infecciones respiratorias por metapneumovirus en lactantes hospitalizados. *An Pediatr (Barc).* 2004;61:213-.
85. Garcia-Garcia ML, Calvo Rey C, Pozo Sanchez F, Vazquez Alvarez MC, Gonzalez Vergaz A, Perez-Brena P, et al. [Human bocavirus infections in Spanish 0-14 year-old: clinical and epidemiological characteristics of an emerging respiratory virus]. *An Pediatr (Barc).* 2007;67:212-9.
86. 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.
87. Brouard J, Freymuth F, Vabret A, Jokic M, Guillois B, Duhamel JF. [Viral co-infections in immunocompetent infants with bronchiolitis: prospective epidemiologic study]. *Arch Pediatr.* 2000;7 Suppl 3:531s-5s.
88. Korppi M, Kotaniemi-Syrjanen A, Waris M, Vainionpaa R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:995-9.
89. Papadopoulos NG, Gourgiotis D, Javadyan A, Bossios A, Kallergi K, Psarras S, et al. Does respiratory syncytial virus subtype influences the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants? *Respir Med.* 2004;98:879-82.
90. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:372-5.
91. McNamara PS, Flanagan BF, Smyth RL, Hart CA. Impact of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus co-infection in severe bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:740-3.
92. van Woensel JB, Bos AP, Lutter R, Rossen JW, Schuurman R. Absence of human metapneumovirus co-infection in cases of severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:872-4.
93. Cosnes-Lambe C, Raymond J, Chalumeau M, Pons-Catalano C, Moulin F, Suremain ND, et al. Pertussis and respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr.* 2007.
94. Garofalo RP, Hintz KH, Hill V, Patti J, Ogra PL, Welliver RC, Sr. A comparison of epidemiologic and immunologic features of bronchiolitis caused by influenza virus and respiratory syncytial virus. *J Med Virol.* 2005;75:282-9.
95. Henrickson KJ, Hall CB. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:S36-40.
96. Henrickson KJ. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23: S6-S10.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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;25:763-7.
102. 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.

103. Chan KH, Peiris JS, Lim W, Nicholls JM, Chiu SS. Comparison of nasopharyngeal flocculated swabs and aspirates for rapid diagnosis of respiratory viruses in children. *J Clin Virol*. 2008;42:65-9.
104. 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.
105. 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.
106. Dayan P, Ahmad F, Urtecho J, Novick M, Dixon P, Levine D, et al. Test characteristics of the respiratory syncytial virus enzyme-linked immunosorbent assay in febrile infants < or = 60 days of age. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41:415-8.
107. 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.
108. 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.
109. Pérez-Ruiz M, Fernández-Roldán C, Navarro-Martí JM, M. R-F. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health*. 1990;26:209-11.
115. 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-.
116. El-Radhi AS, Barry W, Patel S. Association of fever and severe clinical course in bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1999;81:231-4.
117. Mahabee-Gittens EM, Bachman DT, Shapiro ED, Dowd MD. Chest radiographs in the pediatric emergency department for children < or = 18 months of age with wheezing. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999;38:395-9.
118. 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.
119. Walsh-Kelly CM, Hennes HM. Do clinical variables predict pathologic radiographs in the first episode of wheezing? *Pediatr Emerg Care*. 2002;18:8-11.
120. 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.
121. 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.
122. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child*. 1991;145:151-5.
123. Brooks AM, McBride JT, McConnochie KM, Aviram M, Long C, Hall CB. Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 1999;104:463-7.
124. 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.

125. Lopez Guinea A, Casado Flores J, Martin Sobrino MA, Espinola Docio B, de la Calle Cabrera T, Serrano A, et al. [Severe bronchiolitis. Epidemiology and clinical course of 284 patients]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:116-22.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet*. 1990;335:1259-61.
130. 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.
131. 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.
132. Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac MO, Jr., McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:1207-14.
133. Antonow JA, Hansen K, McKinstry CA, Byington CL. Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:231-6.
134. 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.
135. 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.
136. Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2003;112:282-4.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. Rovira Girabal N, Ricart Campos S, Curcoy Barcenilla AI, Trenchs Sainz De La Maza V, Luaces Cubells C. Febrile bronchiolitis. Co-existence with urinary infection in infants under 3 months of age. *Revista Espanola de Pediatria*. 2008;64:136-9.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:997-1000.
146. 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.

147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. Opavsky MA, Stephens D, Wang EE. Testing models predicting severity of respiratory syncytial virus infection on the PICNIC RSV database. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1217-20.
151. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995;126:212-9.
152. Langley JM, LeBlanc JC, Wang EE, Law BJ, MacDonald NE, Mitchell I, et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian pediatric hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study. *Pediatrics*. 1997;100:943-6.
153. Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child*. 2000;83:317-9.
154. Neves Barreira J, Fonseca C, Cardoso M, Azevedo A, Bonito Vítor A. Relación entre el subtipo del virus respiratorio sincitial y la gravedad clínica en la bronquiolitis. *An Esp Pediatr*. 2001;54:559-66.
155. Fasheh Youssef W, Roca Martínez J, Domingo Garau A, Trenchs Sainz de la Maza V, Puigarnau Vallhonrat R, Luaces Cubells C, et al. Bronquiolitis aguda: influencia de la clínica en la respuesta al salbutamol y la duración de la estancia hospitalaria. Estudio prospectivo de 98 pacientes. *Rev Esp Pediatr*. 2002;58:315-20.
156. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. 2005;115:e7-14.
157. Sritippayawan S, Prapphal N, Wong P, Tosukhowong P, Samransamruajkit R, Deerojanawong J. Environmental tobacco smoke exposure and respiratory syncytial virus infection in young children hospitalized with acute lower respiratory tract infection. *J Med Assoc Thai*. 2006;89:2097-103.
158. Chatzimichael A, Tsalkidis A, Cassimos D, Gardikis S, Tripsianis G, Deftereos S, et al. The role of breastfeeding and passive smoking on the development of severe bronchiolitis in infants. *Minerva Pediatr*. 2007;59:199-206.
159. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-Hubinger AM, Schildgen O, Weimann E, et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr*. 2007;166:1273-83.
160. Bont L, Kavelaars A, Heijnen CJ, van Vught AJ, Kimpen JL. Monocyte interleukin-12 production is inversely related to duration of respiratory failure in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2000;181:1772-5.
161. Hanna S, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2003;92:430-4.
162. Eisenhut M, Thorburn K, Ahmed T. Transaminase levels in ventilated children with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2004;30:931-4.
163. Almeida Jr AA, Da Silva MTN, Almeida CCB, Jacomo ADN, Nery BM, Ribeiro JD. Association between ventilation index and time on mechanical ventilation in infants with acute viral bronchiolitis. *Jornal de Pediatria*. 2005;81:466-70.
164. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HK. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*. 2006;61:611-5.
165. Almeida-Junior AA, da Silva MT, Almeida CC, Ribeiro JD. Relationship between physiologic deadspace/tidal volume ratio and gas exchange in infants with acute bronchiolitis on invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8:372-7.
166. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics*. 1998;101:617-9.

167. Voets S, van Berlaer G, Hachimi-Idrissi S. Clinical predictors of the severity of bronchiolitis. *Eur J Emerg Med.* 2006;13:134-8.
168. Moler FW, Ohmit SE. Severity of illness models for respiratory syncytial virus-associated hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1234-40.
169. Kaneko M, Watanabe J, Ueno E, Hida M, Sone T. Risk factors for severe respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract infection in children. *Pediatr Int.* 2001;43:489-92.
170. Aguilera Olmos R, Tosca Segura R, López Sánchez C, Modesto Alapont V, Tarazona I, Gil E, et al. Bronquiolitis en el primer mes de vida. *Rev Esp Pediatr.* 2002;58:330-4.
171. Chan PW, Lok FY, Khatijah SB. Risk factors for hypoxemia and respiratory failure in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2002;33:806-10.
172. Smyth RL, Mobbs KJ, O'Hea U, Ashby D, Hart CA. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: disease severity, interleukin-8, and virus genotype. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33:339-46.
173. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr.* 2003;143:S133-41.
174. Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr.* 2003;143:S142-9.
175. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Variables explaining the duration of hospitalization in children under two years of age admitted with acute airway infections: does respiratory syncytial virus have a direct impact? *Klin Padiatr.* 2004;216:7-15.
176. Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Ann Emerg Med.* 2006;48:441-7.
177. Fodha I, Vabret A, Ghedira L, Seboui H, Chouchane S, Dewar J, et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: association between viral load, virus subgroup, and disease severity. *J Med Virol.* 2007;79:1951-8.
178. Kho N, Kerrigan JF, Tong T, Browne R, Knilans J. Respiratory syncytial virus infection and neurologic abnormalities: retrospective cohort study. *J Child Neurol.* 2004;19:859-64.
179. Chevret L, Mbieleu B, Essouri S, Durand P, Chevret S, Devictor D. [Bronchiolitis treated with mechanical ventilation: prognosis factors and outcome in a series of 135 children]. *Arch Pediatr.* 2005;12:385-90.
180. Flamant C, Hallalel F, Nolent P, Chevalier JY, Renolleau S. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in children: from short mechanical ventilation to extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Pediatr.* 2005;164:93-8.
181. Kneyber MC, Blusse van Oud-Alblas H, van Vliet M, Uiterwaal CS, Kimpen JL, van Vught AJ. Concurrent bacterial infection and prolonged mechanical ventilation in infants with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *Intensive Care Med.* 2005;31:680-5.
182. Walsh P, Cunningham P, Rothenberg SJ, O'Doherty S, Hoey H, Healy R. An artificial neural network ensemble to predict disposition and length of stay in children presenting with bronchiolitis. *Eur J Emerg Med.* 2004;11:259-64.
183. Walsh P, Rothenberg SJ, O'Doherty S, Hoey H, Healy R. A validated clinical model to predict the need for admission and length of stay in children with acute bronchiolitis. *Eur J Emerg Med.* 2004;11:265-72.
184. Trefny P, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:302-6.
185. Somech R, Tal G, Gilad E, Mandelberg A, Tal A, Dalal I. Epidemiologic, socioeconomic, and clinical factors associated with severity of respiratory syncytial virus infection in previously healthy infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2006;45:621-7.
186. Al-Shawwa B, Al-Huniti N, Weinberger M, Abu-Hasan M. Clinical and therapeutic variables influencing hospitalisation for bronchiolitis in a community-based paediatric group practice. *Prim Care Respir J.* 2007;16:93-7.
187. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:483-90.
188. Struck A, Forster J, Ihorst G, Werchau H, König W, König B. Respiratory syncytial virus: G gene genotype and disease severity. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:1000-2.
189. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis.* 2001;183:16-22.

190. Purcell K, Fergie J. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:418-23.
191. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection--a systematic review. *Crit Care*. 2006;10:R107.
192. Ng YT, Cox C, Atkins J, Butler IJ. Encephalopathy associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Child Neurol*. 2001;16:105-8.
193. Sweetman LL, Ng YT, Butler IJ, Bodensteiner JB. Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol*. 2005;32:307-10.
194. Wilson J, Rowlands K, Rockett K, Moore C, Lockhart E, Sharland M, et al. Genetic variation at the IL10 gene locus is associated with severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191:1705-9.
195. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics*. 1987;79:939-45.
196. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1991;118:807-11.
197. Wang EE, Law BJ, Stephens D, Langley JM, MacDonald NE, Robinson JL, et al. Study of interobserver reliability in clinical assessment of RSV lower respiratory illness: a Pediatric Investigators Collaborative Network for Infections in Canada (PICNIC) study. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22:23-7.
198. Walsh P, Gonzales A, Satar A, Rothenberg SJ. The interrater reliability of a validated bronchiolitis severity assessment tool. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22:316-20.
199. Liu LL, Gallaher MM, Davis RL, Rutter CM, Lewis TC, Marcuse EK. Use of a respiratory clinical score among different providers. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:243-8.
200. Santanello NC, Norquist JM, Nelsen LM, Williams VS, Hill CD, Bisgaard H. Validation of a pediatric caregiver diary to measure symptoms of postacute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40:31-8.
201. Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child*. 1972;123:227-8.
202. Becker AB, Nelson NA, Simons FE. The pulmonary index. Assessment of a clinical score for asthma. *Am J Dis Child*. 1984;138:574-6.
203. Ferrer J. Terapia inhalatoria en el lactante. *An Esp Pediatr*. 1992;36 Suppl 49:160-3.
204. Albernaz EP, Menezes AM, Cesar JA, Victora CG, Barros FC. [Hospitalization for bronchiolitis: a risk factor for recurrent wheezing]. *Cad Saude Publica*. 2000;16:1049-57.
205. Arribas J, Colas C, Sebastian A, Larraga R, Olivares JL, Pastor I, et al. Atopy and pulmonary function abnormalities in children with a history of acute bronchiolitis. *J Asthma*. 2000;37:73-80.
206. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JT, et al. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1518-23.
207. Bont L, Steijn M, Van Aalderen WM, Brus F, Th Draaisma JM, Van Diemen-Steenvoorde RA, et al. Seasonality of long term wheezing following respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Thorax*. 2004;59:512-6.
208. Chung HL, Kim SG. RANTES may be predictive of later recurrent wheezing after respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:463-7.
209. Hyvarinen M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Korppi M. Teenage asthma after severe infantile bronchiolitis or pneumonia. *Acta Paediatr*. 2005;94:1378-83.
210. Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2007;96:1464-9.
211. Juntti H, Kokkonen J, Dunder T, Renko M, Niinimaki A, Uhari M. Association of an early respiratory syncytial virus infection and atopic allergy. *Allergy*. 2003;58:878-84.
212. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38:155-60.
213. Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi M. Wheezing requiring hospitalization in early childhood: predictive factors for asthma in a six-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:418-25.

214. Mok JY, Simpson H. Outcome of acute lower respiratory tract infection in infants: preliminary report of seven-year follow-up study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285:333-7.
215. Murray M, Webb MS, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1992;67:482-7.
216. Nagayama Y, Tsubaki T, Nakayama S, Sawada K, Taguchi K, Tateno N, et al. Gender analysis in acute bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:29-36.
217. Noble V, Murray M, Webb MS, Alexander J, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1997;76:315-9.
218. Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Metcalfe C, Sigurs N, Openshaw PJ. Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J*. 2002;20:376-82.
219. Piippo-Savolainen E, Korppi M, Korhonen K, Remes S. Adult asthma after non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: subgroup analysis of the 20-year prospective follow-up study. *Pediatr Int*. 2007;49:190-5.
220. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Early predictors for adult asthma and lung function abnormalities in infants hospitalized for bronchiolitis: a prospective 18- to 20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27:341-9.
221. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:1665-9.
222. Ramsey CD, Gold DR, Litonjua AA, Sredl DL, Ryan L, Celedon JC. Respiratory illnesses in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:150-6.
223. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjanen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics*. 2000;106:1406-12.
224. Rooney JC, Williams HE. The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr*. 1971;79:744-7.
225. Saga R, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in wheezy infants. *Chest*. 2001;119:685-90.
226. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr*. 2003;143:S150-6.
227. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J*. 2002;20:1277-83.
228. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1501-7.
229. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:137-41.
230. Sims DG, Downham MA, Gardner PS, Webb JK, Weightman D. Study of 8-year-old children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Br Med J*. 1978;1:11-4.
231. Singleton RJ, Redding GJ, Lewis TC, Martinez P, Bulkow L, Morray B, et al. Sequelae of severe respiratory syncytial virus infection in infancy and early childhood among Alaska Native children. *Pediatrics*. 2003;112:285-90.
232. Soferman R, Bar-Zohar D, Jurgenson U, Fireman E. Soluble CD14 as a predictor of subsequent development of recurrent wheezing in hospitalized young children with respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:545-8.
233. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-5.
234. Weber MW, Milligan P, Giadom B, Pate MA, Kwara A, Sadiq AD, et al. Respiratory illness after severe respiratory syncytial virus disease in infancy in The Gambia. *J Pediatr*. 1999;135:683-8.
235. Al-Shawwa B, Al-Huniti N, Abu-Hasan M. Respiratory Syncytial Virus bronchiolitis and risk of subsequent wheezing: A matter of severity. *Pediatric Asthma, Allergy and Immunology*. 2006;19:26-30.
236. Calvo Rey C, Garcia Garcia M, Albanil Ballesteros M. [Bronchiolitis and persistent wheezing. Is eosinophilia a risk factor?]. *An Esp Pediatr*. 2001;55:511-6.

237. Cassimos DC, Tsalkidis A, Tripsianis GA, Stogiannidou A, Anthracopoulos M, Ktenidou-Kartali S, et al. Asthma, lung function and sensitization in school children with a history of bronchiolitis. *Pediatr Int.* 2008;50:51-6.
238. Ehlenfield DR, Cameron K, Welliver RC. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Pediatrics.* 2000;105:79-83.
239. Fjaerli HO, Farstad T, Rod G, Ufert GK, Gulbrandsen P, Nakstad B. Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr.* 2005;5:31.
240. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellan A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:458-64.
241. Goetghebuer T, Isles K, Moore C, Thomson A, Kwiatkowski D, Hull J. Genetic predisposition to wheeze following respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:801-3.
242. Gomez R, Colas C, Sebastian A, Arribas J. Respiratory repercussions in adults with a history of infantile bronchiolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93:447-51.
243. Larouch V, Rivard G, Deschesnes F, Goulet R, Turcotte H, Boulet LP. Asthma and airway hyper-responsiveness in adults who required hospital admission for bronchiolitis in early childhood. *Respir Med.* 2000;94:288-94.
244. Osundwa VM, Dawod ST, Ehlayel M. Recurrent wheezing in children with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in Qatar. *Eur J Pediatr.* 1993;152:1001-3.
245. Sznajder M, Stheneur C, Albonico V, Dib S, Cau D, Chevallier B. Respiratory development of 5- to 6- year-old children experiencing a first bronchiolitis episode before age one. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2005;37:392-6.
246. Adler A, Ngo L, Tager IB. Association of tobacco smoke exposure and respiratory syncytial virus infection with airways reactivity in early childhood. *Pediatric Pulmonology.* 2001;32:418-27.
247. Broughton S, Sylvester KP, Fox G, Zuckerman M, Smith M, Milner AD, et al. Lung function in prematurely born infants after viral lower respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:1019-24.
248. Cifuentes L, Caussade S, Villagran C, Darrigrande P, Bedregal P, Valdivia G, et al. Risk factors for recurrent wheezing following acute bronchiolitis: a 12-month follow-up. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:316-21.
249. Elphick HE, Ritson S, Rigby AS, Everard ML. Phenotype of acute respiratory syncytial virus induced lower respiratory tract illness in infancy and subsequent morbidity. *Acta Paediatr.* 2007;96:307-9.
250. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Early respiratory infections and childhood asthma. *Pediatrics.* 2000;106:E38.
251. Piippo-Savolainen E, Remes S, Korppi M. Does blood eosinophilia in wheezing infants predict later asthma? A prospective 18-20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:163-9.
252. Reijonen TM, Korppi M, Kuikka L, Savolainen K, Kleemola M, Mononen I, et al. Serum eosinophil cationic protein as a predictor of wheezing after bronchiolitis. *Pediatric pulmonology.* 1997:397-403.
253. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr.* 2007;151:34-42, e1.
254. Ploin D, Foucaud P, Lemaire JP, Chevallier B, Langue J, Chapuis FR, et al. [Risk factors for early bronchiolitis at asthma during childhood: case-control study of asthmatics aged 4 to 12 years]. *Arch Pediatr.* 2002;9:1025-30.
255. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr.* 2000;89:654-60.
256. Perez-Yarza EG, Moreno A, Lazaro P, Mejias A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:733-9.
257. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995;332:133-8.
258. American Academy of Pediatrics (AAP). Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2006;118:1774-93.

259. Bronchiolitis Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants year of age or less presenting with a first time episode. Cincinnati: Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2005. [cited 22 August 2006]. Available from url: <http://www.cincinnatichildrens.org/NR/rdonlyres/0B7B99D7-DB3E-4186-B2FC-71539E23421E/0/bronchiolitisguideline.pdf>
260. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline Synthesis. Prevention, diagnosis and treatment of pediatric bronchiolitis. [en línea] [fecha de consulta: 09/05/2009]. Disponible en: <http://www.guideline.gov/Compare/comparison.aspx?file=BRONCHIOLITIS1.inc>.
261. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2004:CD003123.
262. Spurling GK, Fonseka K, Doust J, Del Mar C. Antibiotics for bronchiolitis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD005189.
263. Gdomski AM, Bhasale AL. Broncodilatadores para la bronquiolitis. Gdomski AM, Bhasale AL. Broncodilatadores para la bronquiolitis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
264. Kellner JD, Ohlsson A, Gdomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2000:CD001266.
265. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. Cochrane Database Syst Rev. 2005:CD001279.
266. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. Cochrane Database Syst Rev. 2002:CD001279.
267. Patel H, Platt R, Lozano J. WITHDRAWN: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev. 2008:CD004878.
268. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev. 2004:CD004878.
269. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. Cochrane Database Syst Rev. 2000:CD001107.
270. Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen WM, van Woensel JB. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD004881.
271. Perrotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD004873.
272. Perrotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. Cochrane Database Syst Rev. 2005:CD004873.
273. Wang EE, Tang NK. WITHDRAWN: Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD001725.
274. Wang EE, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. Cochrane Database Syst Rev. 2000:CD001725.
275. Fuller H, Del Mar C. Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD004883.
276. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD000181.
277. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev. 2004:CD000181.
278. Zhang L M-SR, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4. Art. No.: CD006458. DOI: 10.1002/14651858.CD006458.pub2. 2008.
279. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD005150.
280. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. Pediatrics. 1997;100:233-9.
281. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. Pediatrics. 2000;105:E44.

282. Randolph AG, Wang EE. Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. A systematic overview. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:942-7.
283. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:127-37.
284. Khoshoo V, Ross G, Edell D. Effect of interventions during acute respiratory syncytial virus bronchiolitis on subsequent long term respiratory morbidity. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:468-72.
285. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust.* 2004;180:399-404.
286. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet.* 2006;368:312-22.
287. Yanney M, Vyas H. The treatment of bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 2008;93:793-8.
288. Everard M. Acute bronchiolitis and croup. *Pediatr Clin N Am.* 2009;56:119-33.
289. Everard ML. Current pharmacological treatments for bronchiolitis are useless. The case for the pro's. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7 Suppl 1:S98-S100.
290. Landau LI. Current pharmacological treatments for bronchiolitis are useless. The case for the con's. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7 Suppl 1:S101-3.
291. Viswanathan M, King VJ, Bordley C, Honeycutt AA, Wittenborn J, Jackman AM, et al. Management of bronchiolitis in infants and children. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2003:1-5.
292. Bonillo Perales A. Bronquiolitis: necesidad de consenso asistencial. *An Esp Pediatr.* 2001;55:297-9.
293. Martín-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martín Sánchez JM. Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basada en la evidencia. *An Esp Pediatr.* 2001;55:345-54.
294. González Caballero D, González Pérez-Yarza E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Esp Pediatr.* 2001;55:355-64.
295. Barbi E, Faleschini E, Bassanese S. Do we really need more trials about the efficacy of commonly used treatments for bronchiolitis? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:196-7; author reply 7.
296. Calogero C, Sly PD. Acute viral bronchiolitis: to treat or not to treat-that is the question. *J Pediatr.* 2007;151:235-7.
297. Hall CB. Managing bronchiolitis and respiratory syncytial virus: finding the yellow brick road. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:111-2.
298. Kennedy N, Flanagan N. Is nasogastric fluid therapy a safe alternative to the intravenous route in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child.* 2005;90:320-1.
299. Sammartino L, James D, Goutzamanis J, Lines D. Nasogastric rehydration does have a role in acute paediatric bronchiolitis. *J Paediatr Child Health.* 2002;38:321-2.
300. Vogel AM, Lennon DR, Harding JE, Pinnock RE, Graham DA, Grimwood K, et al. Variations in bronchiolitis management between five New Zealand hospitals: can we do better? *J Paediatr Child Health.* 2003;39:40-5.
301. Martín-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martín Sánchez J. Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basada en la evidencia. *An Esp Pediatr.* 2001;55:345-54.
302. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care.* 1992;8:184-8.
303. Karadag B, Ceran O, Guven G, Dursun E, Ipek IO, Karakoc F, et al. Efficacy of Salbutamol and Ipratropium Bromide in the Management of Acute Bronchiolitis - A Clinical Trial. *Respiration.* 2007.
304. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1991;66:1061-4.
305. Can D, Inan G, Yendur G, Oral R, Gunay I. Salbutamol or mist in acute bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn.* 1998;40:252-5.
306. Gadowski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 1994;93:907-12.
307. Lopez Andreu JA, Ruiz Garcia V, Roques Serradilla JM. [Nebulized epinephrine in acute bronchiolitis. Is there enough evidence?]. *An Esp Pediatr.* 2002;56:362-3.

308. Martín-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martín Sánchez J. Bronquiolitis y adrenalina: revisando las evidencias. *An Esp Pediatr.* 2002;56:363-4.
309. Valverde Molina J, Escribano Montaner A. Tratamiento de la bronquiolitis: uso de adrenalina nebulizada. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:179-81.
310. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2003;349:27-35.
311. Sanchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr.* 1993;122:145-51.
312. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 1995;126:1004-7.
313. Reijonen T, Korppi M, Pitkakangas S, Tenhola S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149:686-92.
314. Okutan V, Kurekci AE, Akin R, Yanik A, Ozcan O, Gokcay E. Nebulized adrenaline vs. salbutamol in wheeze associated respiratory infections. *Indian Pediatr.* 2002;39:1170-1; author reply 1.
315. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:284-8.
316. Ray MS, Singh V. Comparison of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze associated respiratory tract infection in infants. *Indian Pediatr.* 2002;39:12-22.
317. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:113-8.
318. Beck R, Elias N, Shoal S, Tov N, Talmon G, Godfrey S, et al. Computerized acoustic assessment of treatment efficacy of nebulized epinephrine and albuterol in RSV bronchiolitis. *BMC Pediatr.* 2007;7:22.
319. Langley JM, Smith MB, LeBlanc JC, Joudrey H, Ojah CR, Pianosi P. Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial [ISRCTN46561076]. *BMC Pediatr.* 2005;5:7.
320. Barlas C, Kiper N, Gocmen A, Ozcelik U, Dilber E, Anadol D, et al. Racemic adrenaline and other treatment regimens in mild and moderate bronchiolitis. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi.* 1998:155-65.
321. Plint A, Johnson D, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2009;360:2079-89.
322. Kristjansson S, Lodrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegard IL, Carlsen KH. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child.* 1993;69:650-4.
323. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med.* 2000;94:709-14.
324. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:86-91.
325. Ralston S, Hartenberger C, Anaya T, Qualls C, Kelly HW. Randomized, placebo-controlled trial of albuterol and epinephrine at equipotent beta-2 agonist doses in acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:292-9.
326. Mallol J, Barrueto L, Girardi G, Muñoz R, Puppo H, Ulloa V, et al. Use of nebulized bronchodilators in infants under 1 year of age: analysis of four forms of therapy. *Pediatr Pulmonol.* 1987;Sep-Oct;3(5):298-303.
327. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:512-7.
328. Wong JY, Moon S, Beardsmore C, O'Callaghan C, Simpson H. No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis. *Eur Respir J.* 2000;15:388-94.
329. Kajosaari M, Syvanen P, Forars M, Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11:198-202.
330. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr.* 1998;132:849-53.

331. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child*. 1999;80:343-7.
332. Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Mustajarvi M, Vesikari T, Ashorn P. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143:725-30.
333. Schuh S, Coates AL, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 2002;140:27-32.
334. van Woensel JB, Wolfs TF, van Aalderen WM, Brand PL, Kimpen JL. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax*. 1997;52:634-7.
335. Corneli HM, Zorc JJ, Majahan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2007;357:331-9.
336. Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Paediatr*. 2005;94:866-71.
337. Kuyucu S, Unal S, Kuyucu N, Yilgor E. Additive effects of dexamethasone in nebulized salbutamol or L-epinephrine treated infants with acute bronchiolitis. *Pediatr Int*. 2004;46:539-44.
338. Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ, Carubelli CM, Sheeran P, Hardy RD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: Effects on RSV quantity and clinical outcome. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;185:1222-8.
339. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1996;348:292-5.
340. Teeratakulpisarn J, Limwattananon C, Tanupattarachai S, Limwattananon S, Teeratakulpisarn S, Kosalaraksa P. Efficacy of dexamethasone injection for acute bronchiolitis in hospitalized children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:433-9.
341. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 1996;97:137-40.
342. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Fink RJ, Getson PR, Arrobio J, et al. Aerosolized ribavirin in the treatment of patients with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:159-63.
343. Rodriguez WJ, Arrobio J, Fink R, Kim HW, Milburn C. Prospective follow-up and pulmonary functions from a placebo-controlled randomized trial of ribavirin therapy in respiratory syncytial virus bronchiolitis. Ribavirin Study Group. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:469-74.
344. Hall C, McBride J, Walsh E, Bell D, Gala C, Hildreth S, et al. Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection. A randomized double-blind study. *N Engl J Med*. 1983;308:443-7.
345. Hall C, McBride J, Gala C, Hildreth S, Schnabel K. Ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in infants with underlying cardiopulmonary disease. *JAMA*. 1985;254:3047-51.
346. Groothuis J, Woodin K, Katz R, Robertson A, McBride J, CB. H, et al. Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. *J Pediatr*. 1990;117:792-8.
347. Englund J, Piedra P, Ahn Y, Gilbert B, Hiatt P. High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy compared with standard ribavirin therapy in children with suspected respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr*. 1994;1994:635-41.
348. Smith D, Frankel L, Mathers L, Tang A, Ariagno R, Prober C. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med*. 1991;325:24-9.
349. Edell D, Khoshoo V, Ross G, Salter K. Early ribavirin treatment of bronchiolitis: effect on long-term respiratory morbidity. *Chest*. 2002;122:935-9.
350. Law B, Wang E, MacDonald N, McDonald J, Dobson S, Boucher F, et al. Does ribavirin impact on the hospital course of children with respiratory syncytial virus (RSV) infection? An analysis using the pediatric investigators collaborative network on infections in Canada (PICNIC) RSV database. *Pediatrics*. 1997;99:e7.
351. Lozano JM. Bronchiolitis. *Clin Evid*. 2005:285-97.
352. Thorburn K, Van Saene H. Pulmonary bacterial co-infection in children ventilated for severe respiratory syncytial virus bronchiolitis is common. *Intensive Care Med*. 2007;33:565.
353. Henderson M, Rubin E. Misuse of antimicrobials in children with asthma and bronchiolitis: a review. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:214-5.

354. Field CM, Connolly JH, Murtagh G, Slattery CM, Turkington EE. Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis--a double-blind trial. *British medical journal*. 1966;83-5.
355. Friis B, Andersen P, Brenoe E, Hornsleth A, Jensen A, Knudsen FU, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child*. 1984;59:1038-45.
356. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29:91-7.
357. Field CM CJ, Murtagh G, Slattery CM, Turkington EE. Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis--a double-blind trial. *Br Med J*. 1966;1::83-5.
358. Korppi M. Macrolides and bronchiolitis in infants. *Eur Respir J*. 2007;29:1283-4; author reply 4-5.
359. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Cohen HA, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest*. 2002;122:2015-20.
360. Tal G, Cesar K, Oron A, Houry S, Ballin A, Mandelberg A. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Isr Med Assoc J*. 2006;8:169-73.
361. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Balin A, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest*. 2003;123:481-7.
362. Kuzik BA, Al-Qadhi SA, Kent S, Flavin MP, Hopman W, Hotte S, et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *J Pediatr*. 2007;151:266-70, 70 e1.
363. Hemming VG RW, Kim HW, Brandt CD, Parrott RH, Burch B, Prince GA, Baron PA, Fink RJ, Reaman G. Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987 31:1882-6.
364. Rimensberger PC, Burek-Kozłowska A, Morell A, Germann D, Eigenmann AK, Steiner F, et al. Aerosolized immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infection in infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 1996:209-16.
365. Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EA, Meissner HC, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics*. 1997;99:454-61.
366. Rodriguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, Simoes EA, Rosas AJ, Lepow M, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics*. 1997;100:937-42.
367. Bass JL, Gozal D. Oxygen therapy for bronchiolitis. *Pediatrics*. 2007;119:611.
368. Downes J, Wood D, Striker T, Haddad C. Acute respiratory failure in infants with bronchiolitis. *Anesthesiology*. 1968;29:42-34.
369. Zaw W, McDonald J. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in ex-preterm infants in the Scottish highlands: review of hospital admissions and an analysis of hospital cost. *Scott Med J*. 2003;48:108-10.
370. Lebel M, Gauthier M, Lacroix J, Rousseau E, Buithieu M. Respiratory failure and mechanical ventilation in severe bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1989;64:1431-7.
371. Beasley J, Jones S. Continuous positive airway pressure in bronchiolitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283:1506-8.
372. Soong W, Hwang B, Tang R. Continuous positive airway pressure by nasal prongs in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 1993;16:163-6.
373. Al-balkhi A, Klonin H, Marinaki K, Southall DP, Thomas DA, Jones P, et al. Review of treatment of bronchiolitis related apnoea in two centres. *Arch Dis Child*. 2005;90:288-91.
374. Duval E, Leroy P, Gemke R, van Vught A. High-frequency oscillatory ventilation in RSV bronchiolitis patients. *Respir Med*. 1999;93:435-40.
375. Khan J, Kerr S, Tometzki A, Tyszczyk L, West J, Sosnowski A, et al. Role of ECMO in the treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: a collaborative report. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;73:91-4.
376. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Los Arcos M, Concha A, Menéndez S. Predictores de éxito y de fracaso en la ventilación no invasiva en la bronquiolitis aguda. . *An Pediatr (Barc)*. . 2009;70:34-9.
377. Outwater K, Crone R. Management of respiratory failure in infants with acute viral bronchiolitis. *Am J Dis Child*. 1984;138:1071-5.

378. Martinón-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martinón Sánchez JM. Bronquiolitis y adrenalina: revisando las evidencias. *An Esp Pediatr*. 2002;56:363-4.
379. Martinón Sánchez JM, Martinón Torres F, Rodríguez Núñez A. Ventilación mecánica en la bronquiolitis. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:363-6.
380. Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, Minasian CC, Kozłowska WJ, Carr SB. Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2008;93:45-7.
381. Larrar S, Essouri S, Durand P, Chevret L, Haas V, Chabernaud JL, et al. [Effects of nasal continuous positive airway pressure ventilation in infants with severe acute bronchiolitis]. *Arch Pediatr*. 2006;13:1397-403.
382. Martinón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martinón-Sánchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med*. 2006;100:1458-62.
383. Martinón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martinón-Sánchez J. Nasal continuous positive airway pressure with heliox versus air oxygen in infants with acute bronchiolitis: a crossover study. *Pediatrics*. 2008;121:e1189-94.
384. Hollman G, Shen G, Zeng L, Yngsdal-Krenz R, Perloff W, Zimmerman J, et al. Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med*. 1998;26:1731-6.
385. Liet JM, Millotte B, Tucci M, Laflamme S, Hutchison J, Creery D, et al. Noninvasive therapy with helium-oxygen for severe bronchiolitis. *J Pediatr*. 2005;147:812-7.
386. Cambonie G, Milesi C, Fournier-Favre S, Counil F, Jaber S, Picaud JC, et al. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest*. 2006;129:676-82.
387. Martinón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martinón-Sánchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics*. 2002;109:68-73.
388. Iglesias Fernández C, Huidobro Fernández B, Míguez Navarro C, Guerrero Soler M, Vázquez López P, Marañón Pardillo R. Heliox como fuente de nebulización del tratamiento broncodilatador en lactantes con bronquiolitis. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:40-4.
389. Gross MF, Spear RM, Peterson BM. Helium-oxygen mixture does not improve gas exchange in mechanically ventilated children with bronchiolitis. *Crit Care*. 2000;4:188-92.
390. Dargaville P, South M, McDougall P. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1996;75:133-6.
391. LeVine A, Elliot J, Whitsett J, Srikiatkachorn A, Crouch E, DeSilva N, et al. Surfactant protein-de enhances phagocytosis and pulmonary clearance of respiratory syncytial virus. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004;31:193-9.
392. Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:805-10.
393. Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, Natale A, Pigna A, Tortorolo L, et al. Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3:261-8.
394. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1251-6.
395. Willson D, Zaritsky A, Bauman L, Dockery K, James R, Conrad D, et al. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1999-2004.
396. Willson D, Thomas N, Markovitz B, Bauman L, DiCarlo J, Pon S, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury. *JAMA*. 2005;293:470-6.
397. Moller J, Schaible T, Roll C, Schiffmann J, Bindl L, Schrod L, et al. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med*. 2003;29:437-46.
398. Brooks L, Cropp GJA. Theophylline therapy in bronchiolitis. In: *American Journal of Diseases of Children*; 1981. p. 934-6.
399. Labbe A, Billet P, Paire M, Storme B, Sablayrolles B, Vanlieferinghen P, et al. [Treatment of acute bronchiolitis in infants by oral suspension theophylline. Double-blind study in 62 children]. *Pédiatrie*. 1985;195-9.

400. Wankum P, Graff G, Tobias J. A comparison of the effects of nebulized albuterol, L-epinephrine, and saline on the pulmonary mechanics in RSV bronchiolitis [abstract]. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 2000. p. A340.
401. Johnston D, Kuzemko J. Virus induced apnoea and theophylline. *Lancet*. 1992;340:1352.
402. DeBuse P, Cartwright D. Respiratory syncytial virus with apnoea treated with theophylline. *Med J Aust*. 1979;2:307-8.
403. Fitzgerald D, Davis GM, Rohlicek C, Gottesman R. Quantifying pulmonary hypertension in ventilated infants with bronchiolitis: a pilot study. *J Paediatr Child Health*. 2001;37:64-6.
404. Patel N, Hammer J, Nichani S, Numa A, Newth C. Effect of inhaled nitric oxide on respiratory mechanics in ventilated infants with RSV bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 1999;25:81-7.
405. Webb MS, Martin JA, Cartlidge PH, Ng YK, Wright NA. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Archives of disease in childhood*. 1985;1078-9.
406. Niclolas KJ, Dhouieb MO, Marshall TG, Edmunds AT, Grant MB. An evaluation of chest physiotherapy in the management of acute bronchiolitis: Changing clinical practice. *Physiotherapy*. 1999;669-74.
407. Bohe L, Ferrero ME, Cuestas E, Polliotto L, Genoff M. [Indications of conventional chest physiotherapy in acute bronchiolitis]. *Medicina (B Aires)*. 2004;64:198-200.
408. Youssef-Ahmed M, Silver P, Nimkoff L, Sagy M. Continuous infusion of ketamine in mechanically ventilated children with refractory bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 1996;22:972-6.
409. Zúñiga A, Burdach R, Rubio S. Dimethyl sulfoxide therapy in bronchiolitis. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*; 1975. p. 460-7.
410. Boogaard R, Hulsmann AR, Van Veen L, Vaessen-Verberne AAPH, Yap YN, Sprij AJ, et al. Recombinant human deoxyribonuclease in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest*. 2007;131:788-95.
411. Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, Maxvold NJ, Garver KA, Rubin BK, et al. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest*. 2001;120:203-8.
412. Joshi P, Shaw A, Kakakios A, Isaacs D. Interferon-gamma levels in nasopharyngeal secretions of infants with respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections. *Clin Exp Immunol*. 2003;131:143-7.
413. Sung RYT, Yin J, Oppenheimer SJ, Tam JS, Lau J. Treatment of respiratory syncytial virus infection with recombinant interferon alfa-2A. *Arch. Dis. Child*. 1993;440-2.
414. Chipps BE, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2A-interferon for treatment of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:653-8.
415. Higgings P, Barrow G, Tyrrell D, Isaacs D, Gauci C. The efficacy of intranasal interferon alpha-2a in respiratory syncytial virus infection. *Antiviral Res*. 1990;14:3-10.
416. Van Bever HP, Desager KN, Pauwels JH, Wojciechowski M, Vermeire PA. Aerosolized furosemide in wheezy infants: a negative report. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20:16-20.
417. Bar A, Sruogo I, Amirav I, Tzverling C, Naftali G, Kugelman A. Inhaled furosemide in hospitalized infants with viral bronchiolitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Pediatric Pulmonology*. 2008;43:261-7.
418. Quinlan K, Hyani K. Vitamin A status of children with a history Arch *Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:25.30.
419. Pinnock C, Douglas R, Martin A, Badock N. Vitamin A status of children with a history of respiratory syncytial virus infection in infancy. *Aust Paediatr J*. 1988;24:286-9.
420. Neuzil K, Gruber W, Chytil F, Stahlman M, Engelhardt B, Graham B. Serum vitamin A levels in respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr*. 1994;124:433-6.
421. Kjolhede CL, Chew FJ, Gadomski AM, Marroquin DP. Clinical trial of vitamin A as adjuvant treatment for lower respiratory tract infections. *J Pediatr*. 1995;126:807-12.
422. Dowell S, Papic Z, Breese J, Larranaga C, Mendez M, Sowell A, et al. Treatment of respiratory syncytial virus infection with vitamin A: A randomized, placebo-controlled trial in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:782-6.
423. Bresee J, Fischer M, Dowell S, Johnston D, Biggs V, Levine R, et al. Vitamin A therapy for children with respiratory syncytial virus infection: a multicenter trial in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:777-82.

424. Kong XT, Fang HT, Jiang GQ, Zhai SZ, O'Connell DL, Brewster DR. Treatment of acute bronchiolitis with Chinese herbs. *Arch Dis Child*. 1993;68:468-71.
425. Choong CS, Huang YF, Liew KL, Liu PN, Tsai DH, Cheng IY, et al. The efficacy of nebulized beta-2 agonist bronchodilator therapy in the treatment of acute bronchiolitis. In: *Tzu Chi Medical Journal*; 1998. p. 95-101.
426. Torres A, Anders M, Anderson P, Heulitt MJ. Efficacy of metered-dose inhaler administration of albuterol in intubated infants. *Chest*. 1997;484-90.
427. Schuh S, Johnson D, Canny G, Reisman J, Shields M, Kovesi T, et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics*. 1992;90:920-3.
428. Gadomski AM, Aref GH, el Din OB, el Sawy IH, Khallaf N, Black RE. Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt. *J Pediatr*. 1994;124:131-8.
429. Sly PD, Lanteri CJ, Raven JM. Do wheezy infants recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol? *Pediatric pulmonology*. 1991:36-9.
430. Cengizlier R, Saraclar Y, Adalioglu G, Tuncer A. Effect of oral and inhaled salbutamol in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn*. 1997;39:61-3.
431. Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Med J*. 1997;38:326-8.
432. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics*. 1998;101:361-8.
433. Wang EE, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child*. 1992;67:289-93.
434. Chowdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. *Ann Trop Paediatr*. 1995;15:77-84.
435. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1990;117:633-7.
436. Patel H, Platt RW, Pেকেles GS, Ducharme FM. A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. *J Pediatr*. 2002;141:818-24.
437. Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood*. 2002:276-9.
438. Hariprakash S, Alexander J, Carroll W, Ramesh P, Randell T, Turnbull F, et al. Randomized controlled trial of nebulized adrenaline in acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:134-9.
439. Patel H, Gouin S, Platt R, Smith M. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of oral salbutamol in outpatient infants with acute viral bronchiolitis. In: *Pediatric Research*; 2002. p. 86a; #504.
440. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:957-64.
441. Milner A. [Role of anticholinergic agents in acute bronchiolitis in infants]. *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie*. 1995:159s-62s.
442. Everard ML, Bara A, Kurian M. Anti-cholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD001279.
443. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2000;82:126-30.
444. Carlsen K, al. e. Nebulised beclomethasone dipropionate in recurrent obstructive episodes after acute bronchiolitis. . *Arch Dis Child*. . 1988;63:1428-33.
445. Chao LC, Lin YZ, Wu WF, Huang FY. Efficacy of nebulized budesonide in hospitalized infants and children younger than 24 months with bronchiolitis. *Acta Paediatr Taiwan*. 2003;44:332-5.
446. Gomez-y-Lopez RE, Hernandez-Sierra JF, Torres-Ruvalcaba BA, Martinez-Puente E, del Carmen Martinez-Garcia M. [Comparative clinical study of dexamethasone vs. nebulized salbutamol in acute bronchiolitis]. *Gac Med Mex*. 2007;143:189-92.

447. Callen Blecua M, Aizpurua Galdeano P, Ozcoidi Erro I, Mancisidor Aguinagalde L, Guedea Adiego C, Busselo Ortega E, et al. [Inhaled corticosteroids and wheezing post-bronchiolitis]. *An Esp Pediatr.* 2000;52:351-5.
448. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, Segal E, Kiderman A, Branski D, et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26:162-6.
449. Goebel J, Estrada B, Quinonez J, Nagji N, Sanford D, Boerth RC. Prednisolone plus albuterol versus albuterol alone in mild to moderate bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila).* 2000;39:213-20.
450. van Woensel JB, Kimpen JL, Sprikkelman AB, Ouwehand A, van Aalderen WM. Long-term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:92-6.
451. Zhang L, Ferruzzi E, Bonfanti T, Auler MI, D'Avila N E, Faria CS, et al. Long and short-term effect of prednisolone in hospitalized infants with acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health.* 2003;39:548-51.
452. Connolly JH FC, Glasgow JF, Slattery CM, MacLynn DM A double blind trial of prednisolone in epidemic bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Act Paediatr Scand.* 1969;58:116-20.
453. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK, et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr.* 1993;82:547-51.
454. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 1997;130:191-6.
455. Bülow SM NM, Levin E, Friis B, Thomsen LL, Nielsen JE, et al. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics.* 1999;104:e147.
456. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr.* 1997;131:919-21.
457. Dabbous IA, Tkachyk JS, Stamm SJ. A double blind study on the effects of corticosteroids in the treatment of bronchiolitis. *Pediatrics.* 1966:477-84.
458. Leer JA, Green JL, Heimlich EM, Hyde JS, Moffet HL, Young GA, et al. Corticosteroid treatment in bronchiolitis. A controlled, collaborative study in 297 infants and children. *American journal of diseases of children (1960).* 1969:495-503.
459. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics.* 1983;71:13-8.
460. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatric pulmonology.* 1990:181-5.
461. van Woensel JB, van Aalderen WM, de Weerd W, Jansen NJ, van Gestel JP, Markhorst DG, et al. Dexamethasone for treatment of patients mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Thorax.* 2003;58:383-7.
462. Janai HK, Stutman HR, Zaleska M, Rub B, Eyzaguirre M, Marks MI, et al. Ribavirin effect on pulmonary function in young infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:214-8.
463. Meert K, Sarnaik A, Gelmini M, Lieh-Lai M. Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med.* . 1994;22:566-72.
464. Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farrell CA, Lacroix J. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:829-34.
465. Everard ML, Swarbrick A, Rigby AS, Milner AD. The effect of ribavirin to treat previously healthy infants admitted with acute bronchiolitis on acute and chronic respiratory morbidity. *Respir Med.* 2001;95:275-80.
466. Long C, Voter K, Barker W, Hall C. Long term follow-up of children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection and randomly treated with ribavirin or placebo. *Pediatr Infect Dis J.* . 1997;16:1023-8.
467. Sanchez JL, Conway EE, Rubin DH. Ribavirin treatment of respiratory syncytial virus infection in neonatal intensive care unit survivors. *Clinical Intensive Care.* 2001;12:169-72.

468. Jefferson LS, Coss-Bu JA, Englund JA, Walding D, Stein F. Respiratory system mechanics in patients receiving aerosolized ribavirin during mechanical ventilation for suspected respiratory syncytial viral infection. *Pediatric pulmonology*. 1999;117-24.
469. Taber LH, Knight V, Gilbert BE, McClung HW, Wilson SZ, Norton HJ, et al. Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatrics*. 1983;72:613-8.
470. Klein M. Multicenter trial of cefpodoxime proxetil vs. amoxicillin-clavulanate in acute lower respiratory tract infections in childhood. International Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:S19-22.
471. Taussig L, Wright A, Holberg C, Halonen M, Morgan W, Martinez F. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:661-75.
472. Castro-Rodríguez J, Holberg C, Wrigth A, Martínez F. A Clinical Index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1403-6.
473. Guilbert T, Morgan W, Zeiger R, Bacharier L, Boehmer S, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1282-7.
474. Kuehni CE. Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: new recommendations of the Swiss Paediatric Pulmonology Group. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:95-100.
475. Castillo J, De Benito J, Escribano A, Fernández M, García de la Rubia S, Garde J, et al. Grupo de trabajo de para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. . *An Pediatr (Barc)*. . 2007;67:253-73.
476. Pérez-Yarza E, Sardón Prado O, Korta Murua J. Sibilancias recurrentes en menores de tres años: evidencias y oportunidades. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:369-82.
477. Úbeda Sansano I, Murcia García J, Castillo Laita J. Tratamiento de las sibilancias recurrentes/asma en el niño menor de 3 años de edad. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11:97-120.
478. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. *Pediatrics*. 1998;102:1211-6.
479. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2003;112:1442-6.
480. Carbonell Estrany X, Quero Jimenez J. [Recommendations for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Standards Committee of the Spanish Society of Neonatology. Board of Directors of the Spanish Society of Neonatology]. *An Esp Pediatr*. 2000;52:372-4.
481. Carbonell-Estrany X, Quero Jimenez J. [Guidelines for respiratory syncytial virus prophylaxis. An update]. *An Esp Pediatr*. 2002;56:334-6.
482. Figueras Aloy J, Quero J, Domenech E, Lopez Herrera MC, Izquierdo I, Losada A, et al. [Recommendations for the prevention of respiratory syncytial virus infection]. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:357-62.
483. Puigventós Latorre F, Comas Gallardo F, Delgado Sánchez O, Martínez López I. Utilización de evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias: el caso palivizumab. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:758.
484. Danes Carreras I, Arnau De Bolos JM. [Prophylaxis of respiratory syncytial virus infections with palivizumab]. *An Esp Pediatr*. 2002;56:289-91.
485. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Palivizumab y bronquiolitis: necesidad de aplicar la eficiencia para adecuar la práctica clínica a las pruebas científicas. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:478-9.
486. Macartney KK, Gorelick MH, Manning ML, Hodinka RL, Bell LM. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control. *Pediatrics*. 2000;106:520-6.
487. Guilbert T, Morgan W, Zeiger R, Mauger D, Boehmer S, Szfler S, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. . *N Engl J Med*. . 2006;354:1985-97.
488. Bisgaard H, Sci D, Hermansen M, Loland L, Halkjaer L, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. . *N Engl J Med*. . 2006;354:1998-2005.

489. Murray C, Woodcock A, Langley S, Morris J, Custovic A, team. ftls. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy IN-fants (IFWIN): Double-blind, randomised, controlled study. . *Lancet*. . 2006;368:754-62.
490. Brand P, Baraldi E, Bisgaard H. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32:1096-10.
491. Ermers M, Rovers M, Van Voensel J, Kimpen J, Bont J, Group. obotRCS. The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants alter respiratory syncytial virus infection: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2009;338:b897.
492. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:379-83.
493. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice M, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:854-60.
494. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri L, Lasserson T, Gibson P. Macrolides for chronic asthma. . *Cochrane Database Syst Rev*. . 2005;20(3):CD002997.
495. Mónica Fonseca A, Okada P, Bowlare K, Chávez Bueno S, Mejías A, Ríos A, et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. . *Ann Allergy Asthma Immunol*. . 2006;97:457-63.
496. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics*. 1997;99:93-9.
497. Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH, Jr., Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr*. 1998;133:492-9.
498. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1524-30.
499. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102:531-7.
500. Handforth J, Sharland M, Friedland JS. Prevention of respiratory syncytial virus infection in infants. *BMJ*. 2004;328:1026-7.
501. Meissner HC. Uncertainty in the management of viral lower respiratory tract disease. *Pediatrics*. 2001;108:1000-3.
502. Gonzalez de Dios J, Ochoa Sangrador C. [Palivizumab and bronchiolitis: need to apply the efficiency in order to join clinical practice to scientific studies]. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:478-9.
503. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Jr., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532-40.
504. Medrano C, Garcia-Guereta L, Grueso J, Insa B, Ballesteros F, Casaldaliga J, et al. Respiratory infection in congenital cardiac disease. Hospitalizations in young children in Spain during 2004 and 2005: the CIVIC Epidemiologic Study. *Cardiol Young*. 2007;17:360-71.
505. Saji T, Nakazawa M, Harada K. Safety and efficacy of palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Pediatr Int*. 2005;47:397-403.
506. Giebels K, Marcotte JE, Podoba J, Rousseau C, Denis MH, Fauvel V, et al. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:169-74.
507. Mansbach J, Kunz S, Acholonu U, Clark S, Camargo CA, Jr. Evaluation of compliance with palivizumab recommendations in a multicenter study of young children presenting to the emergency department with bronchiolitis. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23:362-7.
508. Prais D, Danino D, Schonfeld T, Amir J. Impact of palivizumab on admission to the ICU for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey. *Chest*. 2005;128:2765-71.

509. Singleton R, Dooley L, Bruden D, Raelson S, Butler JC. Impact of palivizumab prophylaxis on respiratory syncytial virus hospitalizations in high risk Alaska Native infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:540-5.
510. Singleton RJ, Bruden D, Bulkow LR, Varney G, Butler JC. Decline in respiratory syncytial virus hospitalizations in a region with high hospitalization rates and prolonged season. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:1116-22.
511. Lacaze-Masmonteil T, Seidenberg J, Mitchell I, Cossey V, Cihar M, Csader M, et al. Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection. *Drug Saf.* 2003;26:283-91.
512. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:823-7.
513. Sorrentino M, Powers T. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. The Palivizumab Outcomes Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:1068-71.
514. Grimaldi M, Gouyon B, Sagot P, Quantin C, Huet F, Gouyon JB. Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or = 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:189-92.
515. Henckel E, Luthander J, Berggren E, Kapadia H, Naver L, Norman M, et al. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:27-31.
516. Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. Beyond randomized controlled trials: a "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:1167-74.
517. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, Nicholes P, Chawla V, Kelly T, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:484-9.
518. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD, Haas J. Observational study of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations and use of palivizumab in premature infants aged 29-32 weeks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:120-2.
519. Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S46-54.
520. Cohen SA, Zanni R, Cohen A, Harrington M, Vanveldhuisen P, Boron ML. Palivizumab use in subjects with congenital heart disease: Results from the 2000-2004 Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatric Cardiology.* 2008;29:382-7.
521. Prado SM, Perret PC, Montecinos PL, Veloz BA, Le Corre PN, Habash AL, et al. [Human metapneumovirus as hospitalization cause in children under 3 years old with acute respiratory infections during 2004]. *Rev Chilena Infectol.* 2007;24:19-26.
522. Abadesso C, Almeida HI, Virella D, Carreiro MH, Machado MC. Use of palivizumab to control an outbreak of syncytial respiratory virus in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2004;58:38-41.
523. Cox RA, Rao P, Brandon-Cox C. The use of palivizumab monoclonal antibody to control an outbreak of respiratory syncytial virus infection in a special care baby unit. *J Hosp Infect.* 2001;48:186-92.
524. Kilani RA. Respiratory syncytial virus (RSV) outbreak in the NICU: description of eight cases. *J Trop Pediatr.* 2002;48:118-22.
525. Heerens AT, Marshall DD, Bose CL. Nosocomial respiratory syncytial virus: a threat in the modern neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2002;22:306-7.
526. Naver L, Eriksson M, Ewald U, Linde A, Lindroth M, Schollin J. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr.* 2004;93:1470-3.
527. Oh PI, Lanctjt KL, Yoon A, Lee DS, Paes BA, Simmons BS, et al. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:512-8.
528. DeVincenzo JP, Aitken J, Harrison L. Respiratory syncytial virus (RSV) loads in premature infants with and without prophylactic RSV fusion protein monoclonal antibody. *J Pediatr.* 2003;143:123-6.

529. Geskey JM, Ceneviva GD, Brummel GL, Graff GR, Javier MC. Administration of the first dose of palivizumab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus in infants before hospital discharge: what is the evidence for its benefit? *Clin Ther.* 2004;26:2130-7.
530. Clemente Bautista S, Mendante Barrenechea L, Montoro Ronsano J. Marco actual de los productos biotecnológicos según los estudios farmacoeconómicos disponibles. . *Med Clin (Barc)* 2003;120:498-504.
531. Soto Álvarez J. Grado de innovación de los nuevos medicamentos: propuesta de criterios que deben tenerse en cuenta para su valoración. *Med Clin (Barc).* 2009;132:481-3.
532. Carballo F, Júdez J, De Abajo F, Violán C, Salud. PePdBpCddBdIFCdl. Uso racional de recursos. . *Med Clin (Barc)* 2001;117:662-75.
533. van Woensel JB, van Aalderen WM, Kneyber MC, Heijnen ML, Kimpen JL. Bronchiolitis hospitalisations in the Netherlands from 1991 to 1999. *Arch Dis Child.* 2002;86:370-1.
534. Stang P, Brandenburg N, Carter B. The economic burden of respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:95-6.
535. Sannier N, Bocquet N, Timsit S, Cojocar B, Wille C, Garel D, et al. [Assessing the cost of the first episode of bronchiolitis]. *Arch Pediatr.* 2001;8:922-8.
536. Rietveld E, De Jonge HC, Polder JJ, Vergouwe Y, Veeze HJ, Moll HA, et al. Anticipated costs of hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children at risk. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:523-9.
537. Creery D, Lyer P, Samson L, Coyle D, Osborne G, MacDonald A. Costs associated with infant bronchiolitis in the Baffin region of Nunavut. *Int J Circumpolar Health.* 2005;64:38-45.
538. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics.* 2006;118:2418-23.
539. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics.* 1999;104:419-27.
540. Lofland JH, O'Connor JP, Chatterton ML, Moxey ED, Paddock LE, Nash DB, et al. Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther.* 2000;22:1357-69.
541. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:55-61.
542. Schrand LM, Elliott JM, Ross MB, Bell EF, Mutnick AH. A cost-benefit analysis of RSV prophylaxis in high-risk infants. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1186-93.
543. Shireman TI, Braman KS. Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas medicaid's high-risk children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:1251-5.
544. Strutton DR, Stang PE. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: Economic-based decision-making. *J Pediatr.* 2003;143:S157-62.
545. Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, et al. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: evidence from the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics.* 2004;114:1612-9.
546. Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics.* 2004;114:1606-11.
547. Elhassan NO, Sorbero ME, Hall CB, Stevens TP, Dick AW. Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:1070-6.
548. Lapena Lopez de Armentia S, Robles Garcia MB, Martinez Badas JP, Castanon Fernandez L, Mallo Castano J, Herrero Mendoza B, et al. [Potential impact and cost-efficacy of bronchiolitis prophylaxis with palivizumab in preterm infants with a gestational age of less than 33 weeks]. *An Pediatr (Barc).* 2003;59:328-33.
549. Lazaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Domenech Martinez E, Echaniz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood Wood MA, et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr (Barc).* 2006;65:316-24.
550. Lazaro Y De Mercado P, Figueras J, Domenech E, Closa R, Echaniz I, Wood MA, et al. Cost-effectiveness of palivizumab in preventing respiratory syncytial virus in premature infants and

- children with chronic lung disease in Spain. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles*. 2007;4:59-70.
551. Raya Ortega L, Márquez Calderón S, Navarro Caballero JA, Villegas Portero R. Coste-efectividad de palivizumab en la prevención de la hospitalización por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). 2006.
 552. Simpson S, Burls A. A systematic review of the effectiveness and costeffectiveness of palivizumab (Synagis) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection. Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology; 2001.
 553. Nuijten MJ, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics*. 2007;25:55-71.
 554. Chen CH, Lin YT, Yang YH, Wang LC, Lee JH, Kao CL, et al. Ribavirin for respiratory syncytial virus bronchiolitis reduced the risk of asthma and allergen sensitization. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19:166-72.
 555. Numa A. Outcome of respiratory syncytial virus infection and a cost-benefit analysis of prophylaxis. *J Paediatr Child Health*. 2000;36:422-7.
 556. Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab. *J Paediatr Child Health*. 2006;42:253-8.
 557. Chirolu S. Cost-efficacy analysis of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infections in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. I. *Ital J Pediatr*. 2005;31:188-94.
 558. Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U. Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. *Ital J Pediatr*. 2009;35: 4:doi:10.1186/124-788-35-4.
 559. Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fischer B, Carr D, Belohradsky BH. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003;162:237-44.
 560. Farina D, Rodriguez SP, Bauer G, Novali L, Bouzas L, Gonzalez H, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:287-91.
 561. Meberg A, Bruu AL. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects--hospitalizations and costs. *Acta Paediatr*. 2006;95:404-6.
 562. Vogel AM, McKinlay MJ, Ashton T, Lennon DR, Harding JE, Pinnock R, et al. Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 2002;38:352-7.
 563. Embleton ND, Harkensee C, McKean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F286-9.
 564. Embleton ND, Dharmaraj ST, Dehspande S. Cost-effectiveness of palivizumab in infancy. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007;7:445-58.
 565. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:1034-41.
 566. Dunfield L, Mierzwinski-Urban M. Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2007:17.
 567. Atkins JT, Karimi P, Morris BH, McDavid G, Shim S. Prophylaxis for respiratory syncytial virus with respiratory syncytial virus-immunoglobulin intravenous among preterm infants of thirty-two weeks gestation and less: reduction in incidence, severity of illness and cost. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:138-43.
 568. 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.
 569. 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.
 570. 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.

571. 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.
572. 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.
573. 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.
574. Mokkaipati 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.
575. 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.
576. 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.
577. 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.
578. 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.
579. 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.
580. 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.
581. 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.
582. 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.
583. Reis AD, Fink MC, Machado CM, Paz Jde P, Jr., 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.
584. 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.
585. 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.
586. Karadag B, Ceran O, Guven G, Dursun E, Ipek IO, Karakoc F, et al. Efficacy of Salbutamol and Ipratropium Bromide in the Management of Acute Bronchiolitis - A Clinical Trial. *Respiration.* 2008;76:283-7.
587. Connolly JF, Glasgow J, Slattery C, MacLynn D. A double blind trial of prednisolone in epidemic bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Act Paediatr Scand* 1969;58:116-20.
588. Bülow SN, Levin E, Friis B, Thomsen L, Nielsen J, al. e. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999;104:e147.
589. Barry W, Cockburn F, Cornall R, Price JF, Sutherland G, Vardag A. Ribavirin aerosol for acute bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1986;61:593-7.

- 590. Hemming VG, Rodriguez W, Kim HW, Brandt CD, Parrott RH, Burch B, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infections in infants and young children. In: Antimicrobial agents and chemotherapy; 1987. p. 1882-6.**