

Conferencia de Consenso

“Manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis aguda”

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

TABLAS DE EVIDENCIA

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 Català 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 Normiella. 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.

ÍNDICE:

Epidemiología, Riesgo de bronquiolitis y Factores de riesgo.	5
Etiología, Perfil etiológico (VRS frente otros virus) y Patrones Clínicos Asociados:	51
Validez de las Pruebas de Diagnóstico Rápido de Infección por VRS.	71
Pruebas Diagnósticas: Radiografía de Tórax, Pulsioximetría, Pruebas de Cribado de Infección.	88
Factores de Riesgo o Pronósticos de Gravedad.	112
Factores Pronóstico y Escalas de Valoración de Síntomas o Gravedad.	152
Riesgo de Asma Postbronquiolitis.	156
Tratamiento	197
Adrenalina	197
a) Adrenalina Subcutanea	197
b) Adrenalina Nebulizada	198
c) Revisiones sistemáticas sobre Adrenalina	216
Antibióticos	218
Bromuro de Ipratropio	223
Revisión sistemática sobre Bromuro de Ipratropio	229
Corticoides	230
a) Corticoides Nebulizados	230
b) Corticoides Orales	241
b) Corticoides Parenterales	254
d) Revisión sistemática sobre Corticoides	264
CPAP	267
DNasa recombinante	270
Fisioterapia respiratoria	271
Revisión sistemática sobre Fisioterapia respiratoria	273
Furosemida	274
Heliox	276
Inmunoglobulinas	283
Revisión sistemática sobre Inmunoglobulinas	286
Interferón	288
Montelukast	289
Hierbas Chinas	290
Ribavirina	291
Revisión sistemática sobre Ribavirina	308
Revisión no sistemática sobre Ribavirina	310
Salbutamol	311
a) Salbutamol Nebulizado	311
b) Revisión sistemática sobre Salbutamol	328
Suero Salino Hipertónico	330
Revisión sistemática sobre Suero Salino Hipertónico	334
Surfactante	335

Revisión sistemática sobre Surfactante	338
Prevención:	339
Corticoides	339
Corticoides nebulizados	339
Corticoides Orales	349
Revisión sistemática sobre Corticoides nebulizados	353
Inmunoglobulinas	354
Revisión sistemática sobre Inmunoglobulinas	357
Montelukast	358
Palivizumab	360
Palivizumab (Estudios observacionales)	362
Costes	382
Bibliografía	400

Tablas de evidencia de Epidemiología, Riesgo de bronquiolitis y Factores de riesgo.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Albernaz ¹ 2003 Brasil	Casos y controles anidados en una cohorte Calidad:3/5 a,b,e	Cohorte todos los nacidos en 1993 (5304) Casos y controles: - Casos (n=655): lactantes de 28 a 364 días, Ingresados por bronquiolitis (código CIE 9) en 1993 - Controles: resto de la cohorte (grupo A) y muestra aleatoria de la cohorte seguidos con visitas domiciliarias a los 1,3 y 6 meses (grupo B; n=655)	Variables evaluadas: Cohorte (entrevista al nacimiento): sexo, clase social, renta familiar (salario mínimo), escolaridad y edad materna, paridad, edad gestacional, peso RN, asma o bronquitis materna. Casos y controles (grupo B): lactancia materna y tabaquismo materno a los 1, 3 y 6 meses Criterio de evaluación: - Ingreso por bronquiolitis en el primero año	Riesgo Ingreso al año (n=113): 2,1% - 87% ingresos en < 6 meses, 55% en invierno; - Mediana de ingreso 6 días Factores de riesgo (análisis multivariante) OR: - Sexo masculino vs femenino 1,28 (0,87 a 1,87) - Renta familiar ≤1sm vs >3 sm : 2,35 (1,31 a 3,21) - Renta familiar 1,1-3 sm vs >3 sm : 1,93 (3,16 a 4,21) - Edad gestacional <37 sg vs ≥37: 1,80 (1,04 a 3,11) - Tabaco materno: 1,57 (1,01 a 2,43). - Lactancia <1 mes: 3,28 (2,01 a 5,35) Riesgo de ingreso en los primeros 3 meses: - Lactancia <1mes: 7,30 (3,77 a 14,13) Riesgo de ingreso entre 3º y 6º mes: - Lactancia <1mes: 1,89 (0,91 a 3,95)	Limitaciones : - No consta si hubo ciego en las entrevistas - Sólo 55% de los ingresos en invierno - No constan datos del VRS ni de patología subyacente de los casos. - Los controles podían tener más dificultad en el recuerdo de los datos que los casos (sesgo de recuerdo) - Grupo control aleatorio sólo seguido hasta los 6 meses. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo asociado a ciertos factores. OR de poca magnitud concordantes con otros estudios. Conflicto de intereses: no declarado.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Alonso ² 2007 España	Estudio ecológico y serie de casos 3/5 (a, b, e)	1324 Ingresos entre 1992 y 2004 en 2 hospitales (Valladolid y Palencia) de <2 años con bronquiolitis (criterios de McConnochie): Población de referencia (INE): 5369 <2 años.	Variables evaluadas: - Sexo, edad, raza, estancia hospitalaria, comorbilidad, muerte - Diagnóstico viral mediante IFD de muestras nasofaríngeas. Criterio de evaluación: - Mes de inicio y fin de los brotes - Estacionalidad Análisis de subgrupos: - Casos con estancia hospitalaria < o > media (5 días).	Descripción de los casos: - Edad: 6,89 meses (DE: 5,46), sexo masculino 63%, raza caucásica 83%, gitana 17%. - Media de estancia: 5,02 (DE: 3,3 días; mediana 4 días) Brotos epidémicos (anuales): - Comienza en septiembre (45%) u octubre (55%) - Finaliza en febrero (73%), marzo (18%) o abril (9%) - Duración: 5,2 meses (DE: 0,6). - Tendencia de la epidemia a acabar antes entre 94-98 y más tarde entre 99-03 con repetición cada 4 años. - Estacionalidad cada 12 y 78 meses (6,5 años) - No diferencias de estacionalidad por subgrupos. Las comorbilidades asociadas a aumento de la estancia hospitalaria: otitis media aguda (9,13%) y gastroenteritis aguda (10,27%). Mortalidad: 0,15% (2 casos)	Limitaciones - No se detalla la sistemática de selección de casos (probablemente códigos diagnósticos) dudas sobre la aplicación de los criterios diagnósticos. - Falta información clínica de los casos - No se analiza la influencia de factores ambientales - No se estima incidencia anual de ingreso - Para verificar la tendencia de la distribución cada 4 años sería preciso un estudio más prolongado (18 años). Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el mes de inicio y fin de los brotes epidémicos. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Bloemers ³ 2007 Holanda	Cohortes retrospectivo (CR) y prospectivo (CP) 2/5 (a,c)	CR: 206 niños con S. Down (0,3-29 años; media 6,5), nacidos entre 1997 y 2005 atendidos ambulatoriamente CP: 241 recién nacidos entre 2003 y 2005 con S. Down del registro nacional (cobertura 90-95%): Cohorte control: hermanos de CP (276) nacidos entre 1997 y 2005 (0-9,8 años; media 5,6). CE: uso de palivizumab o muerte no relacionada con infección VRS < 2 años de edad.	Variables evaluadas: - Edad gestacional, enfermedad pulmonar crónica, prematuridad, cardiopatía, cirugía cardiaca, estado hemodinámico postoperatorio, síntomas previos respiratorios. - CP: seguimiento 2 años, encuesta telefónica a pediatras, si cardiopatía valoración hemodinámica independiente. Criterio de evaluación: - Ingreso por IRA vías bajas (criterios clínicos) por VRS (EIA, IFD o cultivo). - Edad al ingreso, estancia hospitalaria, ingreso en UCI, ventilación mecánica, duración oxigenoterapia	Características de los casos con S. Down: - CR (206): 22 pérdidas, 8 exclusiones - CP (241): 4 pérdidas, 18 exclusiones (14 palivizumab). - Cardiopatía 63%; Repercusión hemodinámica 35,7% - Algún factor de riesgo (cardiopatía inestable, prematuridad, enfermedad pulmonar): 45,6% Incidencia de IRA inferior por VRS: - S. Down agrupados (CR+CP): 9,9% - S. Down a término sin cardiopatía: 7,6%; - S. Down prematuros: 9,4% - S. Down con cardiopatía hemodinámica inestable: 11,7% - Cohorte control: 0,7%; Riesgo de los S. Down sin cardiopatía inestable: OR 12,6 (29 a 54,5); S. Down a término sin cardiopatía OR 10,2 (2,2 a 49,5); Todos S. Down OR 8,99 (5,11 a 15,81); FA 89% Gravedad del ingreso: - No diferencias de gravedad en función de factores de riesgo asociados	Limitaciones: - Se han podido incluir muchos episodios de IRA inferior que no sean bronquiolitis (edad superior a dos años y no exclusión de episodios repetidos) - No se aporta información sobre las características clínicas de los ingresos. - Los controles no tienen valoración cardiológica - No se detallan métodos microbiológicos. - Medición de factores de riesgo imprecisa - No se han controlado factores de confusión (nivel socioeconómico, guardería, tabaquismo) Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el elevado riesgo de ingreso por IRA de vías bajas por VRS en niños con S. de Down. La metodología no permite diferenciar los riesgos atribuibles a los distintos factores de riesgo asociados. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Bonillo-Perales ⁴ 2000 España	Cohortes retrospectivo 2/5 (a,c)	455 ingresos por bronquiolitis (criterios de McConnochie) de <2 años, desde enero 1997 a mayo 2000 en dos hospitales de Almería Cohorte de referencia: 12.895 recién nacidos en dichos centros	Variables evaluadas: - Cardiopatía congénita con hiperflujo pulmonar - Prematuridad, enfermedad pulmonar crónica - Edad gestacional, edad, peso, VRS (IFD, ELISA), RX tórax (infiltrados), apneas Criterio de evaluación: - Ingreso por bronquiolitis (revisión de diagnósticos al alta), UCI, ventilación mecánica, estancia	Ingresos por bronquiolitis - Edad al ingreso: media 3,1 meses (DE 2,6). El 84,7 % tenían menos de 6 meses de edad. - Riesgo global de ingreso: 3,52% - Riesgo en prematuros 8,6%; >35 semanas de gestación: 3,1%; <32 sem 10,6%; 32-35 sem 7,9%; displasia broncopulmonar 42,1%; cardiopatía con hiperflujo 9,8% Factores de riesgo de ingreso en UCI (3,5% de ingresos) - Prematuridad: pretérmino vs a término OR 2,67 (1,01 a 7,56) - Edad < 6 sem OR 1,68; (1,04 a 8,19) - Cardiopatía congénita e hiperflujo pulmonar: 9,8% Factores relacionados con mayor estancia hospitalaria - Prematuros vs a término: 8,78 días (DE 6,4) vs 6,66 días (DE 31) - VRS(+) vs VRS(-): 7,98 días (DE 4,66) vs 6,87 días (DE 3,14) - Cardiopatía con hiperflujo pulmonar: OR 8,5 (2,37 a 30,47) - Prematuridad OR 2,39 (1,26 a 4,52)	Limitaciones: - Sólo incluye en el análisis cardiopatías con hiperflujo pulmonar - Cohorte de referencia no descrita - Falta potencia para evaluar algunos factores de riesgo - No se analizan covariables de interés (tabaquismo, guardería, nivel social). - No especifica administración de Palivizumab Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de ingreso por bronquiolitis en nuestro medio. Riesgos en prematuros discretamente inferiores a los del estudio IMPACT. Escasa información y potencia para estimar el impacto de algunos factores de riesgo. Conflicto de intereses: no declarados

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Boyce ⁵ 2000 EEUU	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,e)	Todos los menores de 3 años nacidos en Tennessee inscritos en Medicaid entre julio 1989 y junio 1993: 248.952 pacientes-año (51% varones, 44% negros, 56% blancos; 47% urbanos; 31% rural; edad: 0 a <6 m 25%; 6 a <12m 21%; 12 a <24 m 32%; 24 a <36m, 23%) Revisión de registros médicos, neonatal, ingresos y consultas	Variables evaluadas: - Factores de riesgo médicos (búsquedas de diagnósticos CIE-9): displasia broncopulmonar, cardiopatía, prematuridad, otros (asma, diabetes, fibrosis quística, inmunodeficiencia) - Raza, sexo, edad materna, educación y tabaquismo, nº hermanos, residencia, edad al ingreso Criterio de evaluación: - Riesgo de ingreso por infección por VRS o bronquiolitis en el primer año global y por factores de riesgo - Estimación impacto de VRS o gripe por temporadas epidémicas	Ingresos por infección VRS (6,3% de los códigos de ingreso) o por bronquiolitis (93,7%) Riesgo de ingreso en primer año: - Displasia broncopulmonar 38,8%; cardiopatas 9,2%; prematuros <28 sem. 7%; 29-33 sem 6,6%; 33-36 sem 5,7%; a término sin factores de riesgo 3%. Riesgo de ingreso en el segundo año: - Displasia broncopulmonar 7,3%; cardiopatas 1,8%; prematuros <28 sem. 3%; 29-33 sem 0,8%; 33-36 sem for 1%; a término sin factores de riesgo 0,37%. Factores de riesgo de ingreso en primer año (RR ajustado): - Cardiopatas: RR 2,8 (2,3 a 3,3) - Displasia BP: RR 10,7 (8,4 a 13,6) - Prematuros <28 semanas: RR 2,4 (IC95%: 1,8 a 3,3) - Prematuros 29-33 semanas: RR 2,2 (IC95%: 1,8 a 2,7) - Prematuros 33-36 semanas: RR 1,8 (IC95%: 1,6 a 2,1) - ≥1 hermano RR 1,4 (1,3 a 1,5) - Sexo masculino: RR 1,3 (1,2 a 1,4) - Raza blanca: RR 1,3 (1,2 a 1,4) - Medio rural: RR 1,3 (1,2 a 1,4) - Tabaco materno: RR 1,3 (1,2 a 1,4) - Educación materna <12 años: RR 1,2 (1,1 a 1,3)	Limitaciones : - Variables de riesgo no definidas, obtenidas de registros médicos. No se detalla la obtención de algunas variables - No se realiza confirmación etiológica y los casos de ingreso durante la temporada VRS se atribuyen enteramente a este virus - No se excluyen niños cuando ya han sido ingresados: posible inclusión de infecciones recurrentes. - Se incluyen niños hasta los 3 años de edad. - No se ha controlado factores socioeconómicos Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo asociado a diversos factores (cardiopatía, displasia broncopulmonar, prematuridad, hermanos, sexo masculino, raza blanca, medio rural, tabaco y educación maternas) Conflicto de intereses: no declarados.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Boyce ⁶ 2004 EEUU	Casos y controles anidado en cohorte. 3/5 (a,b,e)	Casos: 280 niños <2 años ingresados por bronquiolitis o infección por VRS (CIE-9): Controles: 2 por caso aleatorio por edad y sexo: 560. Cohorte de referencia: registros de centros médicos de Olmsted County. 1 enero 1990 a 31 diciembre 1999. CE: ingresos tras nacer, infecciones nosocomiales, infección por VRS previa e ingresos fuera de la estación noviembre-abril	Variables evaluadas: - Diferencias demográficas, factores de riesgo, retraso en inmunizaciones - Vacunación previa frente a tosferina (tiempo) Criterio de evaluación: - Factores asociados a ingreso (ajuste multivariante)	Casos: 126 (45%) VRS+, 109 (39%) VRS-, 45 no determinado. Factores de riesgo de ingreso por bronquiolitis o infección VRS - Raza blanca: OR 0,7 (0,5 a 1,2) - Hermanos: OR 1,5 (1,1 a 2,1) - Guardería : OR 1,4 (0,9 a 2,1) - Exposición tabaco: OR 1,6 (1,1 a 2,4) - Prematuridad <36 sem: OR 4,3 (2,4 a 7,8) - Bajo peso <2500g: OR 4,0 (2,4 a 6,7) - Displasia broncopulmonar: OR 22,4 (1,2 a 406,2) - Cardiopatía: OR 2,3 (1,1 a 4,9) - Asma: OR 32,8 (7,9 a 136,5) - Otras condiciones médicas OR 2,6 (1,8 a 3,7) - Retraso en vacunación OR 2,7 (1,6 a 4,7) - No se encontro asociación entre vacuna frente a tosferina reciente e ingreso	Limitaciones: - Aunque se excluyen casos recurrentes no se garantiza que todos los casos sean bronquiolitis - El antecedente de asma sugiere que hay ingresos que no corresponden a bronquiolitis - El retraso vacunal podría estar relacionado con factores sociofamiliares - No se especifica el método de detección del VRS - No se proporciona información clínica de los casos - Estudio retrospectivo - Datos basados en revisión de registros médicos Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el papel como factores de riesgo de ingreso por IRA de vías bajas por VRS de la exposición a tabaco, la presencia de hermanos, prematuridad, bajo peso y displasia broncopulmonar y cardiopatía. Conflicto de intereses: no declarados

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Broughton ⁷ 2005 Reino Unido	Cohortes 2/5 (a,c)	126 prematuros <32 semanas dados de alta del hospital (2 centros terciarios) entre febrero y septiembre de 2002 y 2003, sin anomalías congénitas. Seguimiento hasta edad corregida de 1 año. No se excluyó a los que recibieron Palivizumab. 64 pérdidas (61 no aceptación, 3 fallecen) no difieren del grupo original (no dan datos)	Variables evaluadas: - Edad gestacional, peso al nacimiento, sexo, tabaco antenatal, corticoides, surfactantes, duración ventilación mecánico y oxigenoterapia, displasia broncopulmonar (DBP), atopia padres, tabaco padres, guardería, hermanos, lactancia materna, infección antenatal - Seguimiento 1 año: registro diario por los padres + llamadas/15 días; Si síntomas de IRA baja (tos, sibilantes, taquipnea), visita con aspirado nasofaríngeo para VRS, influenza, adenovirus y parainfluenza (IFD) Criterio de evaluación: - IRA Infección vías respiratorias bajas con o sin VRS - Comparación grupos con o sin IRA baja VRS+ de uso de recursos sanitarios (ingresos y consultas primaria).	Descripción de la muestra: edad gestacional media 29s (23-31); peso al nacimiento 1045g (500-2080); sexo: 60% varones; infección antenatal: 86%; corticoides 75%; surfactante 53%; displasia broncopulmonar 40%. Riesgo de IRA baja VRS+ 34,9% (44 niños), IRA baja VRS- 39,6% (50 niños) Factores de riesgo para ingreso hospitalario: - Ingresos en casos con IRA baja VRS+ vs VRS- 41% vs 28% (p=0,392); grupo sin IRA 0% (p<0,01) - Padres fumadores en domicilio: OR 3,39 (IC95%: 1,08-10,63) - Infección por VRS: 3,09 (IC95%: 1,28-7,53) Factores de riesgo para IRA baja por VRS: - Madre fumadora durante el embarazo: OR 4,85 (1,61 a 14,58) - Número de hermanos escolarizados: OR 1,54 (1,03 a 2,06) La infección por VRS fue factor de riesgo para aparición de sibilancias (p=0,019), estancias hospitalarias prolongadas (p=0,01) y consultas en Primaria (p<0,001)	Limitaciones : - El estudio sugiere que la presencia de una IRA baja por VRS es el factor de riesgo que incrementa el riesgo de ingreso y consumo de recursos, sin embargo, como no se analiza la existencia de infección en toda la cohorte, los síntomas de IRA baja podrían ser la primera manifestación de una predisposición previa. De hecho el grupo con IRA baja por VRS tiene más varones, atopia familiar, alta en temporada de VRS y tabaquismo familiar. - No se presentan datos descriptivos de muchos análisis, sólo la referencia a su significación. - Se incluyen IRA recurrentes - Diagnóstico de IRA baja impreciso Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el alto riesgo de IRA baja en prematuros <32 sem. El diseño no permite atribuir a la infección por VRS el riesgo de ingreso o consumo de recursos. Conflicto de intereses: estudio financiado por laboratorio Abbot.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Broughton ⁸ 2006 Reino Unido	Casos controles anidado en cohorte. 2/5 (a,d)	Cohorte: 39 prematuros <32 semanas dados de alta de un hospital antes de la temporada de VRS (octubre a marzo) seguidos 1 año No especificado años Casos: IRA baja por VRS (15 niños), Controles: - IRA baja VRS negativa (15 niños) - Sin IRA baja (9 niños) 21 pérdidas (no aceptación, 3 fallecen, no datos 3); Las características basales no difieren (no dan los datos).	Variables evaluadas: - Edad gestacional, peso al nacimiento, sexo, tabaco prenatal, corticoides, surfactantes, duración ventilación mecánica y oxigenoterapia, displasia broncopulmonar (DBP), atopia padres, tabaco padres, guardería, hermanos, lactancia materna, infección antenatal - Seguimiento 1 año: registro diario por los padres + llamadas/15 días; Si síntomas de IRA baja (tos, sibilantes, taquipnea), visita con aspirado nasofaríngeo para VRS (IFD y cultivo) - Medición de la función pulmonar a las 36 s edad postconcepcional; capacidad funcional residual (sistema de dilución de helio; dos mediciones por niño), distensibilidad y resistencia (neumotacógrafo) Criterio de evaluación: - Asociación entre función pulmonar previa e IRA baja por VRS	Muestra: Edad gestacional media 28 sem (23-31); peso al nacimiento medio 1000 g (610-1930); 59% varones Comparación función pulmonar de los casos IRA baja con y sin VRS y sin IRA: diferencias no significativas Comparación Casos (15)/Controles (24): - Resistencia pulmonar (media): 126,1 (DE 62,1) vs 89,1 (DE 27,8); p=0,01 - Tos (días/mes) media (intervalo): 7 (0-31) vs 3 (0-14); p=0,06 - Sibilancias (días/mes) media (intervalo): 5 (0-22) vs 0 (0-7); p=0,04 Ajuste multivariante (regresión logística); Análisis no detallado. - Resistencia pulmonar alta (no detallan punto de corte) asociada a IRA baja por VRS: ORa 1,3 (1,10 a 1,50).	Limitaciones: - Tamaño de muestra pequeño que no permite discriminar los factores de riesgo analizados. - El grupo con IRA baja por VRS tiene más varones, atopia familiar, alta en temporada de VRS y tabaquismo familiar, aunque las diferencias no son significativas. - Muestra condicionada por la disponibilidad de estudio de la función pulmonar. - No se presentan datos de morbilidad asociada - El grupo control agrupa casos con IRA baja VRS- y casos sin IRA, a pesar de que sus parámetros respiratorios son distintos (aunque no muestren diferencias significativas). - Diagnóstico de IRA baja impreciso. - Análisis microbiológico limitado a casos con IRA baja Importancia clínica: evidencia indirecta y escasa que sugiere que la predisposición a padecer IRA baja por VRS es previa a la exposición a VRS (función pulmonar a las 36 sem de edad postconcepcional). Dicho hallazgo reduce el margen de intervención con medidas preventivas de infección VRS. Conflicto de intereses: estudio financiado por laboratorio Abbot.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Cano Fernández ⁹ 2003 España	Casos y controles 1/5 (a)	450 lactantes (0,2-24 meses) ingresados en el periodo agosto 2001 a agosto 2002, en Hospital del Niño Jesús Casos: 123 bronquiolitis (criterios de McConnochie) Controles: 327 lactantes ingresados sin clínica respiratoria (fiebre, GEA, ITU, vómitos)	Variables evaluadas: - Rx tórax (normal, hiperinsuflada o infiltrados perihiliares) - VSR: ELISA (DIRECTIGEN); repetición en los negativos (Abbott TESTPACK). - Exposición tabaco durante embarazo y tras nacer (encuesta a los padres) - Escala de Wood-Downess modificada por Ferres Criterio de evaluación: - Asociación exposición pre-postnatal a tabaco con ingreso por bronquiolitis	123 bronquiolitis: 76,4% VRS+; 55,3% varones; Edad media 4,13 meses Exposición a tabaco; comparación casos vs controles: - Al menos un progenitor fuma: 91/123 vs 186/327; OR 2,20 (1,39 a 3,47) - Madre fumadora: 60/123 vs 99/327; OR 2,22 (1,45 a 3,39) - Padre fumador: 72/123 vs 151/327; OR 1,65 (1,107 a 2,57) - Tabaquismo durante embarazo: 55/123 vs 70/327; OR 2,96 (1,90 a 4,62) OR ajustada (edad de los padres, edad gestacional, peso al nacimiento, edad): - Tabaquismo durante embarazo: OR 3,27 (1,39 a 7,71); FA 66%; FA poblacional 30%	Limitaciones: - No se detalla la selección del grupo control. - Análisis no enmascarado - Análisis multivariante con previsible colinealidad a la hora de modelizar las distintas exposiciones a tabaco - No se consideran otros factores de riesgo o protección como asistencia a guardería, presencia de hermanos, antecedente familiares de asma o atopia lactancia materna, características sociodemográficas Importancia clínica: evidencia indirecta escasa sobre el papel del tabaco como factor de riesgo de ingreso por bronquiolitis. Podría haberse ignorado la existencia de factores socioeconómicos y otros factores de riesgo que fueran variables de confusión Conflicto de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Carbonell-Estrany ¹⁰ (Grupo IRIS) 2000 España	Cohortes 3/5 (a,c,d)	680 recién nacidos (entre abril de 1998 y marzo de 1999) de ≤32 sem gestación dados de alta antes de abril de 1999 en 14 hospitales españoles CE: 55 por profilaxis con palivizumab Pérdidas: 41(5 fallecimientos).	Variables evaluadas: - Datos basales: demográficos, edad gestacional, peso al nacimiento, sexo, raza, historia familiar de alergia, procedimiento y escala clínica de riesgo y patología neonatal - Seguimiento hasta fin de marzo de 1999 (visitas o llamadas mensuales) - Al final del seguimiento: exposición a tabaco, hermanos, asistencia a guardería, lactancia materna Criterio de evaluación: - Ingreso por problemas respiratorios: estancia, estancia UCI, diagnóstico, tratamiento, ventilación asistida y determinación VRS (ELISA 97% y cultivo en 3% de los positivos).	De 680 casos se excluyeron 96 del análisis (55 exclusiones y 41 pérdidas): edad mediana: 76 días (RIC 37-137); 17,3% ≤ 28 sem gestación; 30,6% 29-30 sem; Enfermedad pulmonar crónica: 6,5%; O2 terapia 69%; Ventilación mecánica 49% y más de 1 condición 72% Reingreso por problema respiratorio: 20,2 %; Causa determinada en 89 (75,4%): 66,3% VRS+ (6 reinfecciones). Las características de los ingresos en los que se buscó la etiología y en los que no fue similar. Reingreso por infección VRS: 9%; Asumiendo el mismo porcentaje de VRS+ entre los no determinados: 13,4% (57 bronquiolitis y 5 neumonías); 26 casos/1000 prematuros/mes (ajustado a 6 meses: 15,6%) De las 59 rehospitalizaciones VRS, 15 ingreso UCI (25,4%; mediana 6 días; RIC 3-11) y 3 ventilación mecánica (5,1%) Comparación de casos con ingreso por infección VRS (53 con el resto (excluidos 22 VRS no determinado) OR ajustada: - Menor riesgo a mayor edad gestacional: 0,85 (0,72 a 0,99) - Mayor riesgo con enfermedad pulmonar crónica : 3,1 (1,22 a 7,91) - Mayor riesgo con hermanos escolares: 1,86 (1,01 a 3,4).	Limitaciones : - No se analizan las diferencias basales de las pérdidas. - Posible sesgo de selección por exclusión de casos tratados con palivizumab - No se realizan otras determinaciones etiológicas. - El análisis se centra en el riesgo de reingreso por infección respiratoria por VRS, desechándose las bronquiolitis por otros virus, probablemente relacionadas con los mismos factores de riesgo. - Se asume el porcentaje de VRS+ entre los no determinados y se excluyen del análisis multivariante. Análisis no detallado. El riesgo vinculado a la edad gestacional parece calculado por semanas. - Limitado número de eventos para el análisis multivariante. Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de reingreso por infección respiratoria baja por VRS de los prematuros ≤32 sem en nuestro medio. La estimación del riesgo asociado a enfermedad pulmonar crónica o la existencia de hermanos escolarizados podría estar sesgada. Conflicto de intereses: estudio financiado por laboratorio Abbot

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Carbonell-Estrany ¹¹ (Grupo IRIS) 2001 España	Cohortes 3/5 (a,c,d)	100.000 RNV 1206 recién nacidos (entre octubre de 1999 y marzo de 2000) de ≤32 sem gestación dados de alta antes de fin de abril de 2000 en 26 hospitales españoles Cohorte control: 584 nacidos ≤32 sem entre abril de 1998 y marzo de 1999 (ver Carbonell-Estrany 2000) CE: 153 por profilaxis con palivizumab Pérdidas: 54	Variables evaluadas: - Datos basales: demográficos, edad gestacional, peso al nacimiento, sexo, raza, historia familiar de alergia, procedimiento y escala clínica de riesgo y patología neonatal - Seguimiento hasta fin de marzo de 2000 (visitas o llamadas mensuales) - Al final del seguimiento: exposición a tabaco, hermanos, asistencia a guardería, lactancia materna Criterio de evaluación: - Ingreso por problemas respiratorios: estancia, estancia UCI, diagnóstico, tratamiento, ventilación asistida y determinación VRS (ELISA 97% y cultivo en 3% de los positivos).	De 1206 casos se excluyeron 207 (153 por palivizumab y 54 pérdidas). 17 fallecimientos, no relacionados con infección por VRS Edad de inclusión en el estudio: mediana 66 días (RIC 41-115); 15,4% ≤ 28 sem; 27,7% 29-30 sem; enfermedad pulmonar crónica: 3,8%; O2 terapia 69%; ventilación mecánica 49% y más de 1 condición 72% Diferencias basales entre las dos cohortes: en segunda cohorte mayor % de enfermedad alérgica familiar (relacionado con cambio de cuestionario) y partos múltiples; menos días con oxigenoterapia y menor comorbilidad (cardiopatía, displasia broncopulmonar, enfermedad neurológica o respiratoria) Reingreso por problema respiratorio: 20,7%; Causa determinada en 187 (90%): 63% VRS+. Las características de los ingresos en los que se buscó la etiología y en los que no fue similar. Reingreso por infección VRS: 11,8; Asumiendo el mismo porcentaje de VRS+ entre los no determinados: 13,1%; Comparación de casos con ingreso por infección VRS (118) con el resto (excluidos 20 VRS no determinado) OR ajustada: - Menor riesgo a mayor edad gestacional: 0,87 (0,77 a 0,97) - Menor riesgo con edad >3 meses al inicio de la época epidémica: 0,44 (0,25 a 0,77) - Mayor riesgo con exposición tabaco : 1,63 (1,05 a 2,56) - Mayor riesgo con hermanos escolares: 1,64 (1,05 a 2,55).	Limitaciones : - La menor comorbilidad de la segunda cohorte sugiere que la exclusión por profilaxis con palivizumab ha podido sesgar la selección. - No se analizan las diferencias basales de las pérdidas. - No se detalla el número de bronquiolitis - No se realizan otras determinaciones etiológicas. - El análisis se centra en el riesgo de reingreso por infección respiratoria por VRS, desechándose las bronquiolitis por otros virus, probablemente relacionadas con los mismos factores de riesgo. - Se asume el porcentaje de VRS+ entre los no determinados y se excluyen del análisis multivariante. Análisis no detallado. El riesgo vinculado a la edad gestacional parece calculado por semanas. Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de reingreso por infección respiratoria baja por VRS de los prematuros ≤32 sem en nuestro medio. La estimación del riesgo asociado a exposición a tabaco o la existencia de hermanos escolarizados podría estar sesgada. Conflicto de intereses: estudio financiado por laboratorio Abbot

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Carroll ¹² 2007 USA	Cohortes retrospectivo 2/5: (c,e)	101.245 lactantes nacidos entre 1995-2003 en Tennessee, con asistencia en Medicaid (cobertura 50% de la población). CE: prematuros, bajo peso, raza no blanca ni negra, enfermedad cardíaca o pulmonar crónica o malformaciones congénitas de la vía aérea superior o el esófago manifestada en los primeros 3 meses, y los que recibieron palivizumab	Variables evaluadas: - Revisión de registros sanitarios: raza, edad y estudios maternos, número de hijos, estado civil, lugar residencia, tabaco materno en el embarazo - Asma materno (identificado por revisión de diagnósticos y prescripciones) Criterios de evaluación: - Seguimiento durante el primer año de vida: consultas, urgencias e ingresos, con el diagnóstico de bronquiolitis o neumonía (códigos CIE-9) - Hospitalización prolongada (>3 días)	101.245 parejas madre-hijo; edad media madres 22 años; 65% solteras; 42% estudios < primarios; 44% urbanas; 7% asma y 28% fumadoras durante el embarazo. El 67,9% no asma ni tabaco, tabaco en 25,3%, asma en 4,4% y ambos 2,5%. Niños: 51% varones; peso medio al nacimiento 3,2kg; edad gestacional 39,6 sem; 29% sin hermanos y 37% con un hermano. Consultas médica por bronquiolitis 20% Hijos de madres sin asma ni tabaco 18%; madres asmáticas 24%; madres fumadoras 24%; madres asmáticas y fumadoras 30%; Análisis mediante regresión de Cox (razón de riesgos) - madres fumadoras y asmáticas: RR 1,47 (1,36 a 1,59) - madres asmáticas: RR 1,39 (1,30 a 1,48) - madres fumadoras: RR 1,14 (1,10 a 1,18) Visitas a Urgencias: (OR ajustadas; regresión logística) - madres fumadoras y asmáticas: OR 2,18 (1,87 a 2,54) - madres asmáticas: OR 1,55 (1,37 a 1,76) - madres fumadoras: OR 1,22 (1,13 a 1,31) Ingresos en hospital: (OR ajustadas) - madres fumadoras y asmáticas: OR 1,71 (1,48 a 1,97) - madres asmáticas: OR 1,74 (1,55 a 1,96) - madres fumadoras: OR 1,28 (1,20 a 1,36) Ingresos prolongados: 2,26% (OR ajustadas) - madres fumadoras y asmáticas: OR 1,38 (1,12 a 1,71) - madres asmáticas: OR 1,52 (1,26 a 1,82) - madres fumadoras: OR 1,19 (1,08 a 1,31)	Limitaciones: - Población de entorno social bajo - No se valora lactancia materna - Criterios imprecisos para el diagnóstico de asma materno (puede no detectar todos los casos) - Variables de estudio basadas en registros sanitarios - No se determina etiología - Se excluye población con factores de riesgo conocido - No se presentan los riesgos absolutos de ingreso o visitas a urgencias de la cohorte - No se ha recogido información sobre antecedentes de asma en otros familiares. - No se evaluó la exposición pasiva al tabaco de la madre ni de los niños. - La evaluación de la gravedad se basó únicamente en el ingreso o no del niño. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo bronquiolitis (no ingresada) diagnosticada en una población seleccionada sin factores de riesgo pero con bajos recursos. Probable papel de riesgo del asma y tabaco maternos. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Cilla ¹³ 2006 España	Cohortes retrospectivo 1/5 (a)	Cohorte de referencia nacidos en Guipúzcoa entre julio 1996 y junio 2000 (datos del instituto vasco de estadística) n= 13.986 CI: ingresos de niños <24 meses de edad por IRA por VRS (EIA TestPack Abbott VRS en aspirado nasofaríngeo) en Hospital Donostia (cobertura 97% de los ingresos del área) n=357 CE: pérdida de datos (11), infección VRS nosocomial y residentes o nacidos fuera de la región.	Variables evaluadas: - Registros hospitalarios: edad, sexo, etnia, mes de nacimiento, mes de ingreso, hermanos, edad materna, lugar residencia, prematuridad, peso nacimientos <2500g, displasia broncopulmonar, cardiopatía, fibrosis quística, malformaciones, cancer, enfermedades neurológicas o renales crónicas, inmunodeficiencias, diabetes - Encuesta remitida a los padres en 2003 + contacto telefónico con no respondedores para: exposición tabaco, asistencia a guardería Criterio de evaluación: - Incidencia de hospitalización y asociación con factores de riesgo.	361 episodios infección confirmada VRS en 357 niños (4 reingresos); 53,5% varones; 39,1% <3 meses, 84,8% <1 año; Meses noviembre a marzo:90,5% Incidencia acumulada de ingreso por IRA por VRS: 2,5%; 80% no tenían factores de riesgo y sólo 2,8% cumplían criterios de profilaxis con palivizumab; Incidencia en casos sin factores de riesgo vs con prematuridad (nacidos en 2º semestre): 1,25% vs 10%. 4,4% en <33 SG (113); 7,8% en 33-35 SG(333); 2,9% en 36-37 SG (1362); 1,9% en >37 SG (12178); Factores de riesgo de ingreso: - Madre <25 a: OR 2,32 (1,62 a 3,32) - Rural-suburbano/Urbano: OR 1,33 (1,061 a 1,67) - Edad gestacional 33-35 sem: OR 3,26 (2,09 a 4,98) - Peso nacimiento <2000 g: OR 2,62 (1,50 a 4,49) - Peso nacimiento 2000-2499 g: OR 2,85 (2,02 a 4,01) Análisis multivariante (OR ajustados): - Cardiopatía hemodinám. inestable: OR 12,77 (3,89 a 41,89) - Madre < 25 a: OR 2,28(1,60 a 3,23) - Rural-suburbano/Urbano: OR 1,32 (1,05 a 1,65) - Peso nacimiento <2500 g: OR 2,24 (1,53 a 3,28) - Nacimiento 2º semestre: OR 2,09 (1,66 a 2,62) - Edad gestacional <37 sem: OR 1, 61 (1,07 a 2,42) Exposición a tabaco y guardería: (75,9% encuestas) - Fumadora durante embarazo: 30,3%; tabaco en el hogar: 56,8%; Similar a la población general - Asistencia a guardería 18% (en la población aprox.10%).	Limitaciones: - La obtención de datos de exposición fue retrospectiva al cabo de varios años del episodio de ingreso - La exposición en los no ingresados se extrae de registros del Instituto Vasco de Estadística. - No se excluyen casos reincidentes si transcurren >2 meses - El riesgo asociado a exposición a tabaco y guardería no puede valorarse en este estudio - No se describen los casos ingresados, no se limita a las infecciones del tracto respiratorio inferior - No se dan datos de si había morbilidad asociada. - No se analizan factores socioeconómicos ni lactancia materna Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de ingreso por IRA por VRS en nuestro medio. Las estimaciones de riesgo asociado a distintos factores de riesgo podrían estar sesgadas. Conflicto de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Cunningham ¹⁴ 1991 EEUU	Cohortes 2/5 (a,d)	<p>Cohorte expuesta: 156 nacidos ≤ 32 sem gestación, que sobreviven tras ingreso en UCIN de un hospital (21 traslados) del 1 julio 1985 a 30 junio 1986.</p> <p>Cohorte control: 121 lactantes sanos nacidos en el mismo hospital y periodo de ingreso de los casos; emparejados por edad, sexo, etnia, estado civil, nivel de estudios y edad materna.</p> <p>CE: exitus por causa no respiratoria (3)</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte expuesta: edad gestacional, duración ventilación mecánica, O2 terapia, mes del alta, cuidados recibidos, displasia broncopulmonar - Revisiones a los 6, 15, 24 meses (EC en RNPT) revisión de ingreso IR (taquipnea, cianosis o retracciones); Escala de desarrollo Bayley <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidencia de ingreso por enfermedad respiratoria (taquipnea, tiraje, cianosis); se excluyen otitis media aguda no complicadas y apneas - En ingresos: diagnóstico, tratamiento, mes de ingreso y estancia. 	<p>Muestra 133 (36% ≤ 27 sem EG; 37% ≤ 1000 g). 4 fallecen causa respiratoria. 3 pérdidas en seguimiento (15 y 24 m); 3 pérdidas controles.</p> <p>Incidenia de ingreso por enfermedad respiratoria cohorte expuesta vs control: 36% vs 2,5%; RR: 14,58 (4,66 a 45,62)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 52% de los reingresos se producen de enero a abril, periodo de VRS y el 81% cerca del periodo del alta de UCI; mayor riesgo dados de alta de septiembre a octubre. <p>Comparación prematuros con (47) o sin reingreso (83):</p> <ul style="list-style-type: none"> - No diferencias en peso y edad gestacional. - Duración VM (media) 29 días (DE 30) vs 16 (DE 24) - Displasia broncopulmonar 70% vs 49% - Duración estancia UCI (media, días) 81 (DE 54) vs 62 (DE 30) - Oxígeno domiciliario: 28% vs 15% 	<p>Limitaciones :</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se realiza confirmación etiológica de los ingresos; se infiere a través de los resultados de los distintos periodos del año. - No se describen los casos ingresados. Porcentaje de bronquiolitis desconocido. - No se analizan otros factores de riesgo como presencia de hermanos, asistencia a guardería o comorbilidad asociada diferente de DBP. No se registra la lactancia recibida. - No se valoran los factores de riesgo en la cohorte control. - No se realiza un análisis de posibles factores de confusión <p>Importancia clínica: evidencia indirecta que confirma el riesgo elevado de reingreso en prematuros ≤ 32 sem por enfermedad respiratoria. Dadas las limitaciones del estudio la magnitud del riesgo no parece aplicable en nuestro medio.</p> <p>Conflicto de intereses: no constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Díez-Domingo ¹⁵ 2006 España	Cohortes retrospectivo Estudio de Costes 2/5 (a,c)	Cohorte referencia: niños <2 años residentes en la Comunidad Valenciana en 2001 y 2002 (83.205 niños) CI: Ingresos por bronquiolitis, neumonía vírica o infección por VRS (revisión de códigos CIE-9 de bases de datos del CMBD hospitalarios) CE: más de un episodio de bronquiolitis por paciente; <32 sem EG con ingreso neonatal > 30 días	Variables evaluadas: - Ingreso, intubación, ventilación asistida (Códigos CIE-9) Criterio de evaluación: - Incidencia y costes de la hospitalización por bronquiolitis o infección VRS. Coste ingreso:310€ /día Coste urgencia: 149,83 € /día	3705 ingresos (3507 bronquiolitis): 1479 VRS (1425 primer episodio); 2028 sin confirmación etiológica. No hubo diferencias en los diagnósticos en los dos periodos. 91,9% <12 m; 42,2% bronquiolitis VRS +; 57,8% en varones; 89,3% de los ingresos de octubre a abril. Incidencia de bronquiolitis: - 112,4/10.000 en <2 años (por VRS 1,7%) - 402/10.000 en <1 año Estancias y costes anuales: - Infecciones por VRS: 9.943 estancias; coste 3.332.081 - Sin identificación etiológica: 11.590 estancias; coste 3.905.027	Limitaciones : - Variables recogidas basadas en códigos diagnósticos - Se han excluido prematuros <32 sem con ingreso neonatal >30 días - No información de métodos de identificación del VRS - No se detalla el análisis de costes. Costes basados en estimaciones de coste de día de estancia, consulta urgente hospitalaria. - Variación entre hospitales en el diagnóstico etiológico. Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de ingreso por bronquiolitis en nuestro medio excluyendo prematuros <32 sem con ingresos neonatales prolongados. Información de costes estimada sobre estancias. Conflicto de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Doering ¹⁶ 2006 Alemania y Austria	Cohortes retrospectivo 2/5 (a, c)	<p>Cohorte Munich: 620 prematuros (29-35 s EG), ingresados en 9 UCI neonatales de Baviera, 1 noviembre 1998 a 31 octubre de 1999</p> <p>Cohorte austriaca: 616 prematuros (29-32 s EG) ingresados en 20 UCI neonatales, 1 junio 2001 a 31 diciembre 2002.</p> <p>CE: tratados con palivizumab (78).</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexo, hermanos mayores, alta neonatal entre octubre y diciembre - Afectación neurológica: hemorragia intracraneal III-IV, leucomalacia periventricular quística, hidrocefalia, infarto cerebral y otras lesiones neurológicas <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingresos entre octubre y mayo, en primer año de vida por probada (Ag VRS) o probable infección por VRS (bronquiolitis, bronquitis obstructiva, apnea o neumonía con sibilantes); excluido casos nosocomiales y episodios repetidos 	<p>Muestra 1158; excluidos 78(6,3%) por uso de palivizumab.</p> <p>Comparación cohortes de Munich y Austriaca: refieren que los datos demográficos basales (peso, EG, visitas centros sanitario, hermanos, enfermedad neurológica, cardiaca o pulmonar crónica) no mostraron diferencias significativas, salvo en partos múltiples pero no se dan datos.</p> <p>Incidencia acumulada de ingreso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingresos por IRA: 110 (9,5%) - Ingresos por infección por VRS: 57 (4,9%) (confirmado 21) <p>Factores de riesgo: (OR ajustadas)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Problemas neurológicos: OR 3,6 (1,3 a 9,9) - Varón: OR 2,8 (1,6 a 5,5) - Hermanos mayores: OR 1,7(1,0 a 3,2) - Alta entre octubre a noviembre: 1,7 (0,9 a 3,1) - La presencia de los 4 factores incrementa el riesgo a 30%. 	<p>Limitaciones:</p> <p>Periodo de análisis (octubre a mayo); la mayoría sin confirmación etiológica pudiendo solaparse con otras causas virales o no.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los casos incluyen bronquiolitis, bronquitis, apnea y neumonía asociada a sibilancias. - Los diagnósticos tanto respiratorios como neurológicos no se relacionan con criterios estándar. - No se justifica la agrupación de las dos cohortes. Los periodos de estudio de las cohortes y lugares geográficos no eran coincidentes. - No se han analizado factores de riesgo importantes (guardería, tabaco, lactancia, nivel social). <p>Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de ingreso por infección por VRS en prematuros. Dudas sobre la validez y aplicabilidad de las estimaciones.</p> <p>Conflicto de intereses: estudio financiado por laboratorio Abbot</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Duppenthaler ¹⁷ 2004 Suiza	Cohortes 3/5 (a,c,d)	<p>Cohorte cardiopatas: niños con cardiopatía congénita hemodinámicam. significativa (registro regional), nacidos en un cantón suizo entre julio 1997 y junio 2003 (n=396)</p> <p>Cohorte control: 54.529 nacidos sin cardiopatía o con cardiopatía hemodinámicam. No significativa</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparación cohorte de cardiopatas con control - Búsqueda sistemática de VRS (IFD; los test negativos se repetían una vez) en casos atendidos con rínorrea, taquipnea, obstrucción aérea, apnea, necesidad de oxígeno o neumonía) <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingresos por IRA por VRS en <24 meses (excluidos los que fueron positivos 72 horas tras el ingreso y los residentes en otros cantones) - En los ingresos: edad, estancia, necesidad oxígeno, UCI, estancia en UCI, ventilación mecánica, duración y muerte 	<p>Cardiopatía congénita: 407 de 54.947 (0,74%) nacidos vivos durante el periodo de estudio. 11 casos con cardiopatías no hemodinámicamente significativas incluidos en controles</p> <p>Riesgo de ingreso por IRA por VRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Total de ingresos 729 (10 niños con cardiopatías) - En niños no cardiopatas: <1 año: 1,2% (1,1 a 1,3); 1-2 años: 0,2% (0,16 a 0,23) - Riesgo en cardiopatas <1 año: 2% (0,9 a 3,8); 1-2 años: 0,5% (0,1 a 1,8) - RR cardiopatas vs control: <1 año 1,6 (0,8 a 3,2); 1-2 años 2,7 (0,7 a 9,7); global <24 meses: 1,8 (1,0 a 3,3) <p>Comparación de ingresos cardiopatas vs no cardiopatas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los niños con cardiopatía ingresaron más frecuentemente en la UCI (50%, frente a 11%; p=0,003), durante más tiempo (media 1,5 días frente a 0; p=0,001), precisaron más frecuentemente oxígeno (100% frente a 69%; p=0,037), durante más tiempo (5 frente a 2 días; p=0,023) y precisaron más frecuentemente ventilación mecánica (20% frente a 1,8%; p=0,016) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se ha definido la subpoblación de cardiopatas con y sin corrección quirúrgica. - Pequeño número de hospitalizaciones entre los cardiopatas. Limita la potencia del estudio. - No se detallan las características de los casos ingresados (porcentaje de bronquiolitis) - Población urbana con bajas tasa de pobreza, conclusiones que pueden ser no generalizables - No hay control de covariables de riesgo de ingreso. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de ingreso por IRA por VRS entre niños con cardiopatía congénita. Hallazgo de bajo riesgo de ingreso (en comparación con lo observado en otros estudios), no significativamente diferente de los no cardiopatas, que influye en el coste-efectividad de la prevención.</p> <p>Conflictos de intereses: no constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Eriksson ¹⁸ 2002 Suiza	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,d)	<p>Cohorte de referencia: población del área norte de Estocolmo entre los años 1987-1998: sin factores de riesgo 46.231, cardiopatas 390, prematuros 33-35 sem 1461, <32 sem 633, con enfermedad pulmonar crónica 244</p> <p>CI: Ingresos por infección por VRS en hospital pediátrico: 1.503 (1354 viven en area del hospital, 149 proceden otras área de salud)</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detección de Ag de VRS a los casos con síntomas respiratorios (IFD) + época de gripe Influenza A y B. - Prematuridad (<36 sem), enfermedad cronica pulmonar, malformaciones cardiacas, malformaciones respiratorias, infección nosocomial (> 4 días de ingreso). <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio y duración de las epidemias. - Incidencia de ingreso por infección VRS - Ingresos posteriores por sibilantes 	<p>1.503 ingresos; Mediana edad: área hospital 2,7 meses (RIC 1,3-5,9). No area hospital: 2,5 meses (RIC 1,0-5,8)</p> <p>Infección nosocomial: 48 pacientes (3%)</p> <p>Epidemias alternas de comienzo precoz e intensas con comienzo tardío y leves.</p> <p>Riesgo de ingreso (epidemias leves-intensas): 0,8% vs 1,4%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sin factores de riesgo: 0,8% vs 1,4%. - Prematuros <32 sem: 1,6% vs 3,2% - Prematuros 33-35 semanas (3%) 0,7% vs 2,7% - Con enfermedad pulmonar crónica: 2,9% vs 7% - Cardiopatas: 2,8% vs 6,4%. - Existencia de hermanos: sin factores de riesgo OR 2,42 (2,08 a 2,81); para prematuros sin enf. pulmonar OR 2,20 (1,37 a 3,53); con enfermedad pulmonar 2,83 (1,08 a 7,42) <p>Ingreso en UCI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sin factores de riesgo es de 0,2 vs 0,1%. - Prematuros <32 sem: 0,1% vs 1% - Prematuros 33-35 sem: 0,1% vs 1% - Enfermedad pulmonar crónica: 1,2% vs 4,5% - Cardiopatas: 0,8% vs 2,3%. <p>Complicaciones de los ingresos: UCI; Ventilación mecánica; Exitus; Ingresos por sibilantes posteriores</p> <ul style="list-style-type: none"> - Displasia broncopulmonar (49): 29%; 24%; 1; 16% - Cardiopatas (59): 22%; 12%; 1; 12% - Malformaciones tracto respiratorio (28): 14%; 11%; 0; 18% - Otras enfermedades crónicas (78): 17%; 3,9%; 0; 7,7% - Prematuro sin displasia (108): 34%; 10%; 1; 9,3% - Sin factor de riesgo: >2 meses (682): 9,4%; 0,7%; 2; 8,4%; <2 meses (530): 17%; 3%; 0; 4,9% 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Información de cohorte de referencia basada en registros - No se valora la influencia de otros factores de riesgo - No se describen la clínica de los casos incluidos <p>Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de ingreso por infección por VRS en un área y época concretos. Bajo riesgo de ingreso en población de riesgo. Alternancia anual de epidemias de comienzo precoz e intensas con comienzo tardío y leves.</p> <p>Conflicto de intereses: no consta.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Fjaerli ¹⁹ 2004 Noruega	Cohortes retrospectivo 4/5 (a,b,c,e)	Cohorte de referencia: población <2 años entre 1993 y 2000 (58.179; de ellos 3.954 prematuros y 52 S. Down) CI: 822 ingresos <2 años diagnosticados de bronquiolitis (CIE-9 y 10) por VRS (EIA Abbott TestPack) de 764 pacientes en el Hospital (Ahus) desde febrero 1993 a enero 2000	Variables evaluadas: - Edad, antecedentes (prematuridad <37 sem, cardiopatía, enfermedad pulmonar crónica, trisomía 21), - Ingresos: periodo de ingreso, estancia, complicaciones, tratamiento (ventilación mecánica) Criterio de evaluación: - Incidencia de ingreso global y por grupos de riesgo.	Riesgo de ingreso por bronquiolitis por VRS - Incidencia global: 1,4%; la mayoría de los ingresos entre diciembre-abril. - 77 pacientes pertenecían a grupos de riesgo (42 prematuridad, 12 prematuridad con enfermedad crónica pulmonar, 4 prematuridad con cardiopatía, 12 cardiopatías, 3 trisomías 21, 4 trisomías 21 con cardiopatía. - Sexo 63% (517) son varones. p <0,001 - Edad: 75% son <1 año. Media 6 meses (0-23) Factores de riesgo: - Incidencia prematuros: 1,6% - Incidencia S. Down: 15% Estancia hospitalaria: - Global (Mediana) 4 días (1-41) - Prematuros 8 días (2-27) p<0,01 - S. Down 7,5 días (2-34) p< 0,0001 - Cardiópatas: 6 días (2-14) Ventilación mecánica: - Global: 1,2% (9 pacientes) (4 pacientes no antecedentes de alto riesgo) - Prematuros 3,4% Exitus: 2 pacientes (cardiopatía y trisomía 21+ cardiopatía)	Limitaciones: - Datos basados en registros médicos - No se puede calcular riesgo asociado a cardiopatía por no haber registros de cardiópatas - No define las características clínicas para el diagnóstico de bronquiolitis. (en un 7% diagnóstica como bronquiolitis un 2º episodio). - Solo se recogen bronquiolitis VRS positivo. - No se realizan ajustes de riesgos por otras covariables Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de ingreso por bronquiolitis por VRS en población general, prematuros y S. Down. Bajo riesgo en prematuros. Conflicto de intereses: no consta.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Figueras-Aloy ²⁰ 2004 España	Casos y controles anidados en una cohorte 4/5 (a,b,c,e) Multicéntrico	<p>CI: prematuros de 33 a 35 sem, de 50 hospitales españoles, dados de alta o con ≤ 6 meses al inicio de la estación VRS</p> <p>Casos 186 ingresados por IRA baja por VRS (IFD, EIA o cultivo); Oct 2002 a Abr 2003</p> <p>Controles 2 por casos de la misma cohorte (371) que no requirieron hospitalización por causas respiratorias</p> <p>CE: tratados con Pz, casos previos o nosocomiales, participantes ECA, enfermedad renal, hepática, Inmunodeficiencia, convulsiones, cardiopatía cianótica o fallo cardíaco, otras anomalías</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad cronológica al inicio de estación VRS, hermanos en edad escolar y asistencia a guardería de hermanos y niño mismo, exposición a humo tabaco en hogar, fumar durante embarazo, antecedentes familiar sibilancias, IRA atribuible a VRS, y residentes habituales en hogar - Entrevista personal o llamada telefónica tras finalizar estación VRS para completar factores de riesgo y conocer ingresos por IRA <p>Criterio evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Factores de riesgo de hospitalización por IRA baja por VRS en prematuros de 33-35 sem 	<p>Riesgo de ingreso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 186 ingresos, 20,5% ingreso en UCI, y 7,6% requirieron VM, no éxitus - Mediana estancia hospitalaria 8 días, y 6 días en UCI - No diferencias relevantes en características perinatales de casos y controles, salvo en peso al nacer: 2.205 vs 2.128 gr <p>Factores de riesgo de ingreso por IRA baja por VRS: regresión logística</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad cronológica absoluta ≤ 10 sem al inicio de estación VRS ORa 3,95 (2,65 a 5,90) - Lactancia materna ≤ 2 meses ORa 3,26 (1,96 a 5,42) - Presencia de hermanos en edad escolar ORa 2,85 (1,88 a 4,33) - Residentes o visitantes en casa ≥ 4; ORa 1,91 (1,19 a 3,07) - Sibilantes en la familia ORa 1,90 (1,19 a 3,01) <p>Combinaciones de factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al menos dos factores de riesgo (según combinación) OR entre 3,62 y 12,87. 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No criterios objetivos de definición de bronquiolitis - No se detalla la cohorte de referencia - No especificado rango de edad - No se realizó valoración ciega - No se controlan los ingresos por IRA baja no relacionada con VRS - Algunos factores de riesgo (edad, hermanos en edad escolar o lactancia materna ≤ 2 meses) están presentes en más de la mitad de la cohorte, por lo que limita la utilidad de la selección de casos con riesgo. <p>Importancia Clínica: evidencia indirecta de que en pretérminos 33-35 sem 5 factores de riesgo independientes incrementaron significativamente el riesgo de ingreso por IRA baja por VRS: Edad ≤ 10 sem al inicio estación, Lactancia materna ≤ 2 meses, hermanos en edad escolar, residentes o visitantes en casa ≥ 4 y sibilantes en la familia. Los factores de riesgo evaluados quedarían atenuados por los criterios de exclusión.</p> <p>Conflicto de interés: Estudio financiado por Abbott</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Figueras-Aloy ²¹ Grupo IRIS 2008 España	Casos y controles anidados en Cohorte 4/5 (a,b,c,e) Multicéntrico	CI: 5441 prematuros de 33 a 35 sem, de 37 hospitales españoles, dados de alta o con ≤6 meses al inicio de la estación VRS Oct a Abr 2005 a 2007 (2 estaciones) Casos 202 (3,7%) ingresados por IRA baja por VRS (IFD, EIA o cultivo) Controles 5239 (96,3%): resto de prematuros que no requirieron hospitalización por causas respiratorias CE: incluidos previamente en este estudio u otro ECA, casos nosocomiales, enfermedad renal, hepática, Inmunodeficiencia, convulsiones, cardiopatía cianótica o fallo cardíaco, otras anomalías, ingresos por IRA o enfermedad pulmonar	Variables evaluadas: - Edad cronológica al inicio de estación VRS, hermanos en edad escolar y asistencia a guardería de hermanos y niño mismo, exposición a humo tabaco en hogar, fumar durante embarazo, antecedentes familiar sibilancias, IRA atribuible a VRS, y residentes habituales en hogar - Palivizumab - Entrevista personal o llamada telefónica tras finalizar estación VRS para completar factores de riesgo y conocer ingresos por IRA Criterio evaluación: - Factores de riesgo de hospitalización por IRA baja por VRS en prematuros de 33-35 sem	Riesgo de ingreso: - 17,8% de casos ingresados en UCI, y 7,4% requirieron VM, no éxitos - Duración media estancia hospitalaria 7 días, y 5 días en UCI - No diferencias significativas en características perinatales de casos y controles Factores de riesgo de ingreso por IRA baja por VRS; regresión logística - Edad cronológica absoluta ≤10 sem al inicio de estación VRS OR 2,99 (2,23 a 4,01), - Presencia de hermanos en edad escolar o asistencia a guardería OR 2,04 (1,53 a 2,74), - Tabaco durante embarazo OR 1,61 (1,16 a 2,25) Combinaciones de factores: - Hermanos en edad escolar o asistencia a parvulario y cuyas madres fuman durante embarazo OR 3,30 (1,77 a 6,15) - Edad cronológica ≤10 sem al inicio de estación VRS y niños con hermanos en edad escolar o asistencia a parvulario OR 6,12 (3,41 a 10,98); - Presencia de los 3 factores de riesgo OR 9,89 (3,96 a 24,67) Profilaxis con palivizumab: - Disminuyó la incidencia de ingresos VRS 1,3% vs 4,1% (p<0,001), y en análisis de regresión múltiple fue factor independiente OR 0,25 (0,13 a 0,49)	Limitaciones: - No criterios objetivos de definición de bronquiolitis - No especificado rango de edad - Pérdidas en seguimiento de 12% (777 de 6473 iniciales) - No se realizó valoración ciega - No se controlan los ingresos por IRA baja no relacionada con VRS - Se combinan 2 factores de riesgo (hermanos en edad escolar o asistencia a guardería) que presentan más de la mitad de la cohorte. Importancia Clínica: evidencia indirecta de que en pretérminos 33-35 sem sólo 3 factores de riesgo independientes incrementaron significativamente el riesgo de ingreso por IRA baja por VRS: edad cronológica absoluta ≤10 sem al inicio de estación VRS, presencia de hermanos en edad escolar o asistencia a guardería, y fumar durante embarazo. Estos factores de riesgo se cumplirían en más de la mitad de la cohorte, lo que reduce la utilidad a la hora de identificar sujetos en mayor riesgo posibles candidatos a palivizumab. Los factores de riesgo evaluados quedarían atenuados por los criterios de exclusión. Conflicto de interés: Estudio financiado por Abbott

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Goetghebuer ²² 2004 Reino Unido	Casos y controles 3/5 (b,d,e)	<p>Casos: pacientes <5 años ingresados con IRA baja (436 cuestionarios enviados; 140 respuestas); Incluyen bronquiolitis (78 casos; 80% de los <1 año) y neumonías (62 casos).</p> <p>Controles: 2 niños por caso de la misma edad y sexo seleccionados de la base de datos del hospital no ingresados por IRA baja (872 cuestionarios enviados; 356 respuestas válidas)</p> <p>Excluidos: síndromes congénitos, inmunodeficiencias, enfermedades pulmonares o cardíacas (67).</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para los casos: diagnóstico bronquiolitis (dificultad respiratoria y crepitantes bilaterales) i neumonía (RX tórax) - Cuestionario por correo (1 reenvío si no respondían): sexo, edad, primer parto, hijo único, prematuridad, bajo peso (<2,500 gramos), ingreso neonatal, lactancia materna, asistencia guardería, edad materna, edad paterna, padres fumadores, convivientes, raza, clase social, antecedentes familiares de atopia (asma, alergia alimenticia o bronquiolitis). <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingreso por IRA baja en <1 año (92 casos) y de 1-5 años (48 casos). No presentan datos para bronquiolitis por separado. 	<p>1.308 cuestionarios enviados: 249 excluidos por cambio de dirección (241), emigración (1) o institucionalizados (1); Porcentaje de respuesta 59% de casos y 53% controles.</p> <p>Factores de riesgo: OR (IC95%) ajustadas (regresión logística) de los factores de riesgo para ingreso por infección respiratoria inferior en</p> <p>Niños <1 año:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asma materno ORa 1,90 (0,99 a 3,65) p=0,05 - Ingreso neonatal ORa 3,11 (1,65 a 5,85) p<0,001 - Lactancia materna ORa 0,54(0,33 a 0,89) p=0,02 - Orden nacimiento (1° vs otro) ORa 0,35 (0,20 a 0,60) p<0,001 - Niño asmático ORa 3,77 (1,87 a 7,58) p<0,001 - Eczema en niño ORa 3,74 (1,25 a 11,2) p=0,02 <p>Niños 1-5 años</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niño asmático ORa 2,94 (1,23 a 7,02) p=0,015 - Eczema en niño ORa 5,11 (1,62 a 16,1) p=0,005 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Importante pérdida de casos y controles, por lo que se compromete la representatividad de los mismos - Incluyen casos de neumonía - Riesgo de sesgo de recuerdo - Posible inclusión de casos de asma del lactante entre los casos (casos con asma). <p>Importancia clínica: evidencia indirecta escasa sobre el riesgo de IRA baja asociado a asma materno, ingreso neonatal, lactancia artificial, hermanos mayores, asma y eczema en el niño. El riesgo asociado a atopia familiar o del niño podría estar sobreestimado por sesgo de clasificación.</p> <p>Conflictos de intereses: no constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
González García ²³ 2000 España	Cohortes retrospectivo 3/5 (a, c, e)	Estudio riesgo de ingreso: nacidos en Hospital Medina del Campo 1991-95 (3.400) Estudio gravedad: ingresados por bronquiolitis en esos años (61) CI: Criterios de McConnochie.	Variables evaluadas: Edad al ingreso, sexo, malformación congénita, edad gestacional, síntomas (dificultad respiratoria, tos, rinitis, rechazo de tomas, vómitos, fiebre), VRS (IFD), auscultación (sibilancias bilaterales, roncus, crepitantes, espiración alargada, disminución ventilación), hallazgos radiológicos Criterio evaluación: - Riesgo de ingreso - Gravedad (grave, moderada, leve) según escala (frecuencia respiratoria, sibilancias, cianosis, pO ₂ , pCO ₂ y pH). No precisa rangos	Riesgo de ingreso: - Incidencia acumulada anual 1,79% (1,37-2,30) - Diferencia entre años significativa - Incidencia ingreso en niños con malformaciones graves vs sanos: 13,11% vs 1,59% (RR 8,26; 4,10 a 16,02) - Media de edad al ingreso: 5,98 meses Gravedad: - Edad (mediana) en grupos grave, moderado y leve: 1 vs 5 vs 5,5 meses (p=0,0056) - VRS (+): 35 (57,3%) - Comparación casos leves (32) / moderados (23)/ graves (6) (medias): duración ingreso (6,03 vs 9,39 vs 9,66; p<0,001); días con oxígeno (1,25 vs 1,52 vs 2,50; p=0,015); edad al ingreso en meses (6,9 vs 5,7 vs 1,8; p=0,0056) - Análisis multivariante gravedad (moderado/grave vs leve): rechazo tomas (OR 4,08; 1,10 a 16,80), vómitos (OR 4,22; 1,14 a 25,30) y espiración alargada (OR 5,35; 1,14 a 24,30)	Limitaciones: - Escaso tamaño muestral. Especialmente de formas graves. - Muestra probablemente sesgada por exclusión de nacimientos de alto riesgo en centros de referencia - Clasificación de gravedad subjetiva (no se cuantifica la escala). Variables evaluadas incorporadas al criterio de evaluación Importancia Clínica: evidencia indirecta sobre riesgo de ingreso en nuestro medio. Variables al ingreso asociadas a peor evolución: vómitos, rechazo de tomas, espiración alargada. Malformaciones neonatales graves son importante factor de riesgo para ingreso Conflicto de interés: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Hekkinen ²⁴ 2005 Finlandia	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,d)	Nacidos en el Hospital de Turku entre los años 1991 y 2000 que sobreviven al periodo perinatal (35.811) Subcohorte de riesgo: edad gestacional <35 semanas o con enfermedad pulmonar crónica (n=1828). Excluidos: casos con profilaxis con palivizumab (4)	Variables evaluadas: - Revisión de los ingresos de niños <2 años con infección documentada por VRS (Registros del Laboratorio de Virología; antígeno en aspirado nasal) - Edad gestacional < 35 semanas (dividido en grupos <28, 29-32, 33-35) - Enfermedad pulmonar crónica Criterio de evaluación: - Ingreso <2 años con infección por VRS documentada (antígeno en aspirado nasal): revisión de registros del laboratorio y de las historias de los nacidos con <32 semanas - Estimación de riesgo de ingreso e impacto teórico de profilaxis con palivizumab	Riesgo de Ingreso por infección por VRS: 741 (2,1%): - Enfermedad pulmonar crónica: 3/25 (12%) - <28 semanas: 12/168 (7,1%) - 29-32 semanas: 34/498 (6,8%) - 33-35 semanas: 42/1133 (3,7%) - >36 semanas: 806/33983 (1,9%) Factores de riesgo de ingreso por VRS: - Enfermedad pulmonar crónica: RR 6,3 (2,2 a 18,2). - < 32 semanas sin enfermedad pulmonar crónica: RR 3,6 (2,7 a 4,8). - 33-35 semanas: RR 1,9 (1,4 a 2,6) Impacto sobre ingresos: - Ingresos en UCI y casos con ventilación mecánica por grupos (números): enfermedad pulmonar crónica (2; 0), <28 sem (3; 2), 29-32 sem (9; 2) - Ingresos en casos que cumplirían criterios de profilaxis con palivizumab (586): 27 ingresos (4,6%); Por grupos: enfermedad pulmonar crónica (12%), <28 sem (4,8%), 29-32 sem (4,1%)	Limitaciones: - No se describen las características clínicas de los ingresos (dificulta valorar el impacto del ingreso). - Búsqueda diferenciada de casos en los prematuros - No se consideran otras variables de riesgo ni se controlan en el análisis. Importancia clínica: evidencia indirecta del papel de los factores de riesgo evaluados (prematuridad, enfermedad pulmonar crónica). Escaso peso de los casos con criterios de tratamiento con palivizumab Conflictos de intereses: no consta.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Johnson ²⁵ 2002 USA	Cohortes retrospectivo 4/5 (a,c,d,e)	3091 pacientes diagnosticados de bronquiolitis desde Abril 1992 a Marzo 1997 (CIE 466.1 en 1º y 2º diagnóstico) en 5 servicios de urgencias: 1 pediátrico (2496, ingresados 629) y 4 generales (595, ingresados 221). CE: excluidos 18 pacientes, por no localización (11 pediátricos, 7 generales).	Variables evaluadas: - Tipo de hospital (pediátrico o general) - Edad, sexo, nivel económico familiar (estimado por código postal), comorbilidad (ninguna, cardiopatía, prematuridad, otros), saturación de O2, frecuencia respiratoria, hora de visita. Criterio de evaluación: - Ingreso hospitalario	Comparación casos hospital pediátrico vs general: Edad mediana (p<0,001): 5,7 meses vs 7,6 meses Nivel económico (p<0,001): 55.913\$ vs 49.171\$ Comorbilidad (p=0,012): cardiopatía 0,8% vs 0%; prematuridad 6,3% vs 5%; otros 0,8% vs 0,7%; 2 factores 2,6% vs 1,5% Frecuencia respiratoria mediana (p<0,001): 51 vs 48 Saturación de Oxígeno mediana (p<0,001): 94 vs 94 (20% de los casos saturación no registrada) Riesgo de ingreso: - Ingreso en casos hospital pediátrico vs general: 25% vs 37%; RR 0,63 (IC95% 0,56 a 0,71); RR ajustado 0,28 (IC95% 0,22 a 0,36); 19% de ingresos evitables. - Riesgo de ingreso de otros factores (RR no ajustado): Edad<6 meses RR 1,35 (1,26 a 1,45); Bajo nivel económico RR 1,13 (1,04 a 1,21); Comorbilidad RR 1,22 (1,18 a 1,27); Frecuencia respiratoria ≥60 RR 1,43 (1,33 a 1,52); Saturación oxígeno <90% RR 6,08 (5,14 a 7,19).	Limitaciones: - Dificultad para controlar algunos factores sociales - No se analizan algunas covariables de interés - Problemas de aplicabilidad a entornos sociosanitarios diferentes Importancia clínica: evidencia indirecta de la influencia del tipo de hospital en el riesgo de ingreso. Dudas sobre la aplicabilidad de las estimaciones a nuestro medio. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Karr ²⁶ 2006 USA	Casos y controles anidados en una cohorte 2/5 (a,c)	<p>Cohorte de referencia: todos los recién nacidos en hospitales en la costa sur de California de 1995-2000. Datos obtenidos de un registro integrado de nacimiento e ingresos durante el primer año de vida por bronquiolitis entre de noviembre – abril que viven en una zona (monitor de polución ambiental)</p> <p>Casos: 18.595 ingresados por bronquiolitis (CIE-9 CM 466.1) en la época de ingreso</p> <p>Controles: los propios casos en época diferentes</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad, edad gestacional, sexo, etnia, enfermedades cardiopulmonares, distrés respiratorio, displasia broncopulmonar, anomalías pulmonares, anomalías cardíacas, nivel de educación de la madre, partos anteriores - Mediciones de polución ambiental (partículas <2,5 µm de diámetro, dióxido de carbono) asignadas a cada ingreso según lugar de residencia y fecha de ingreso. Las mediciones en otros momentos se tomaron como controles. - Análisis ajustados por día de la semana, temperatura y humedad <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evalúan el riesgo de ingreso por bronquiolitis en relación con incrementos en la polución 	<p>Ingresos más frecuentes en: Varones 60%. <6 meses (73%). Edad media de ingreso 4,7 meses. Hispano (64,8%). Factores cardiopulmonares: distrés respiratorio (3,2%); displasia broncopulmonar (0,4%); anomalías pulmonares (0,3%); cardiopatía 2,6%.</p> <p>Riesgo de ingreso global por bronquiolitis (OR) por incremento en partículas durante los días 1-2; 3-5 y 6-8 previos al ingreso: 1-2 días: OR 0,96 (0,94 a 0,99); 3-5 días: OR 0,98 (0,96 a 1,00); 6-8 días OR 0,96 (0,93 a 0,98).</p> <p>Estratificado por otros factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad gestacional (semanas): 37-44 sem: 1-2 días: OR 0,96 (0,94 a 0,99); 3-5 días OR 0,98 (0,96 a 1,01); 6-8 días OR 0,95 (0,93 a 0,98). 34-37 sem: 1-2 días: OR 0,97 (0,89 a 1,06); 3-5 días OR 0,95 (0,88 a 1,02); 6-8 días OR 0,96 (0,89 a 1,03). 29-34 sem: 1-2 días: OR 0,96 (0,83 a 1,11); 3-5 días OR 0,95(0,85 a 1,08); 6-8 días OR 0,99 (0,88 a 1,11). 25-29 sem: 1-2 días: OR 0,98 (0,75 a 1,29); 3-5 días OR 1,26 (1,01 a 1,57); 6-8 días OR 1,41 (1,11 a 1,79). - Distrés respiratorio: 1-2días: OR 0,77 (0,63 a 0,94); 3-5 días OR 0,96 (0,82 a 1,12); 6-8 días OR 1,05 (0,90 a 1,23). - Displasia broncopulmonar: 1-2 días: OR 0,77(0,46 a 1,28); 3-5 días OR 0,94 (0,64 a 1,39); 6-8 días OR 1,13 (0,77 a 1,65). - Anomalías pulmonares: 1-2 días: OR 0,95 (0,64 a 1,43); 3-5 días OR 0,95 (0,68 a 1,33); 6-8 días OR 1,09 (0,76 a 1,56). - Cardiopatías: 1-2 días: OR 0,89 (0,75 a 1,05); 3-5 días OR 0,98 (0,85 a 1,13); 6-8 días OR 0,87 (0,75 a 1,00). <p>No se observan diferencias para los otros contaminantes.</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se presentan riesgos de ingreso por bronquiolitis en la población de referencia. - No se presentan las características clínicas de los ingresos - NO se controlan algunas covariables de interés. - El análisis ajustado considera sólo el día de la semana, la temperatura y la humedad; las otras covariables no pueden incorporarse por ser los casos sus propios controles. - El análisis seleccionado (casos usados como controles de exposición en épocas distintas al ingreso) podría producir un fenómeno de sobreajuste <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de que la polución ambiental no representa un factor de riesgo de ingreso por bronquiolitis en un entorno geográfico concreto.</p> <p>Conflictos de intereses: no constan.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Karr ²⁷ 2007 California	Casos y controles anidados en una cohorte 3/5 (a,b,c)	<p>Cohorte de referencia: todos los recién nacidos en hospitales en la costa sur de California de 1995-2000. Datos obtenidos de un registro integrado de nacimiento e ingresos durante el primer año de vida por bronquiolitis entre de noviembre – abril que viven en una zona (monitor de polución ambiental)</p> <p>Casos: 18.595 ingresados por bronquiolitis (CIE-9 CM 466.1) en la época de ingreso</p> <p>Controles: 169,472 (10 por caso) no ingresados por bronquiolitis emparejados por fecha de nacimiento (14 días) y edad gestacional</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad, edad gestacional, sexo, etnia, enfermedades cardiopulmonares, distres respiratorio, displasia broncopulmonar, anomalías pulmonares, anomalías cardíacas, nivel de educación de la madre, partos anteriores - Mediciones de polución ambiental (partículas <2,5 µm de diámetro, dióxido de nitrógeno, monóxido de carbono y ozono) asignadas según lugar de residencia y fecha de ingreso. Consideran exposición subcrónica 30 últimos días hasta el ingreso y crónica el valor medio de los valores desde el nacimiento. - Análisis ajustados por día de la semana, temperatura y humedad <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evalúan el riesgo de ingreso por bronquiolitis en relación con incrementos en la polución 	<p>Los casos son más frecuentemente a término (85,2%, varones (59,5%), hispanos (67,3%), cardiopatas (2,6%), de madres con 2º ó 3º gestación (51,4%) y 7-12 años de estudio (60,5%).</p> <p>Riesgo de ingreso (OR ajustada) por bronquiolitis según incrementos en la polución:</p> <p>Partículas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subcrónica: 10 µg/m3 OR 1,09 (1,04 a 1,14). - Crónicas 10 µg/m3 OR 1,09 (1,04 a 1,14). <p>Monóxido de carbono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subcrónica: 910 ppb OR 1 (0,97 a 1,03). - Crónicas 960 ppb OR 1 (0,97 a 1,03). <p>Dióxido de nitrógeno:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subcrónica: 15 ppb OR 1,04 (1,00 a 1,08). - Crónicas 16 ppb OR 1,03 (0,99 a 1,07). <p>Ozono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subcrónica: 14 ppb OR 0,92 (0,88 a 0,97). - Crónicas 14 ppb OR 0,92 (0,88 a 0,97). 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se presentan riesgos de ingreso por bronquiolitis en la población de referencia. - No se presentan las características clínicas de los ingresos - NO se controlan algunas covariables de interés. - El análisis ajustado considera sólo el día de la semana, la temperatura y la humedad. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de que los niveles de polución (partículas <2,5 µm de diámetro) están asociados al ingreso por bronquiolitis. No existe información suficiente como para asumir la generalización de estos resultados.</p> <p>Conflictos de intereses: no constan.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Lacaze-Masmonteil ²⁸ 2004 Francia	Cohortes 3/5 (a,c,d)	2813 niños <33 semanas nacidos entre abril y diciembre de 2000, que sobreviven al periodo neonatal, en 39 hospitales regionales de tercer nivel y 7 centros de 2º nivel en el área de París 17 pacientes fallecen en seguimiento, 2 por infección VRS. 376 reciben al menos una dosis de palivizumab	Variables evaluadas: - Revisión de historias clínicas neonatales: edad gestacional, peso al nacimiento, CIR, sexo, embarazo múltiple, displasia broncopulmonar, nº de escolares en domicilio, exposición a tabaco, madre fumadora, madre soltera, profilaxis VRS (nº de dosis) - Profilaxis con palivizumab - Seguimiento (consulta o teléfono) hasta final de epidemia de VRS (abril 2001). Criterio de evaluación: - Ingreso hospitalario, día, causa de hospitalización (si es por infección respiratoria inferior), VRS (IFD), suplementos de oxígeno, duración, otros tratamientos.	Casos que recibieron profilaxis frente a VRS (376): son más prematuros, de menor peso al nacimiento, dados de alta más frecuentemente entre octubre y diciembre y con mayor necesidad de oxígeno suplementario. Riesgo de ingreso hospitalario , comparación de casos sin (2370) y con (376) profilaxis: - Por cualquier causa: 27,4% vs 43,6% (p<0,001) - Por IRA baja: 15% vs 28,2% (p<0,001) - Infección por VRS: 7,2% vs 6,1% (p=0,46) Factores de riesgo de ingreso por IRA baja ; OR ajustada (ORa) en casos sin profilaxis ni enfermedad pulmonar crónica (2256): - Embarazo sencillo vs múltiple ORa 1,5 (1,1 a 2) - Edad gestacional <31: ORa 1,6 (1,3 a 2) - Hermanos en casa: ORa 1,8 (1,4 a 2,3) - Retardo crecimiento intrauterino: ORa 1,7 (1,2 a 2,5) - Familia monoparental (madre): ORa 1,8 (1,3 a 2,7) Riesgo ingreso por infección por VRS ; OR ajustada: - Edad gestacional <31: ORa 1,5 (1,1 a 2,2) - Retardo crecimiento intrauterino: ORa 1,7 (1,0 a 3,0) - Familia monoparental (madre): ORa 2,1 (1,3 a 3,6)	Limitaciones: - La indicación de profilaxis con palivizumab sesga la composición de los grupos evaluados. - El papel de ciertos factores de riesgo puede quedar sesgada (displasia broncopulmonar) - No se pueden aplicar asunciones relacionadas con el efecto de la profilaxis - Probable sesgo de clasificación de las infecciones por VRS en los casos con palivizumab Importancia clínica: evidencia indirecta del papel de ciertos factores de riesgo. El estudio sugiere que palivizumab influye en el riesgo de ingreso asociado a infección VRS pero no por IRA baja, a diferencia de otros factores que se asocian a ambos eventos. Conflictos de intereses: alguno de los autores está vinculado laboralmente con el laboratorio fabricante de palivizumab

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Lapeña ²⁹ 2005 España	Estudio ecológico de casos y controles 3/5 (a,b,d)	<p>Casos: 82 semanas con uno (40 sem) ó más (42 sem) ingresos por IRA por VRS + (EIA) en el Hospital de León, entre 1/10/1995 y 30/06/2000</p> <p>Los ingresos incluyen 221 pacientes <2 años con diagnóstico de bronquitis, bronquiolitis, y neumonía con 167 VRS positivo</p> <p>Controles: 92 semanas sin ingresos por VRS</p> <p>CE: semanas de junio a septiembre</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <p>- Recogen 15 parámetros meteorológicos a las 0, 7, 13 y 22 horas y realizan la media aritmética semanal para: presión atmosférica, temperatura, humedad relativa, lluvia (litros/24 horas), viento (velocidad, dirección), horas de luz solar, concentración de agua en el aire</p> <p>Criterio de evaluación:</p> <p>- Diferencias entre semanas con y sin ingresos por bronquiolitis</p>	<p>IRA baja 221; VRS positivo el 75,6%; 56,9% varones.</p> <p>Mayor frecuencia en meses de invierno con un pico en Febrero (25,7%).</p> <p>Factores de riesgo:</p> <p>Correlación negativa significativa entre el número de ingresos por semana y la humedad relativa (-0,29), absoluta (-0,15), temperatura media (-0,21), mínima (-0,18), máxima (-0,15) y basal (-0,26). No hay diferencias significativas en la presión atmosférica, viento, horas de sol.</p> <p>Ajuste multivariante (casos-controles):</p> <p>- Humedad absoluta OR 0,68 (0,55 a 0,83) p<0,001</p> <p>- Temperatura basal (si no se incluye la humedad absoluta) OR 0,85 (0,78 a 0,94) p <0,001</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudio ecológico en el que no se han podido considerar múltiples covariables implicadas - No se ha evaluado la capacidad predictiva de las variables analizadas - Análisis agrupado de bronquiolitis, bronquitis y neumonías <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de que los cambios ambientales pueden tener relación con la estacionalidad de la infección por VRS. Escaso interés predictivo.</p> <p>Conflicto de intereses: no constan.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Law ³⁰ (PICNIC) 2004 Canadá	Cohortes 4/5 (a,c,d,e)	1860 recién nacidos en 16 hospitales entre noviembre y abril de 2001/2002 o 2002/2003, con edad gestacional entre 33 y 35+6 sem (98,5% seguidos primer mes; 94,6% completan el seguimiento) CE: pacientes que habían recibido palivizumab, padres que no hablan inglés o francés o no disponen de teléfono en casa	Compara los pacientes ingresado con VRS + con el resto de prematuros no ingresados. Variables evaluadas: - Entrevista telefónica o personal mensual durante la primera epidemia de VRS (hasta 1 mayo o fin de la epidemia) - Edad, peso al nacimiento, sexo, nº miembros en las casa, presencia de hermanos, asistencia a guardería, fumadores en casa, antecedentes familiares de eczema. - Síntomas de IRA, duración, consultas, ingresos Seguimiento telefónico semanal, de cambios en la Criterio de evaluación - Ingresos (sólo primer episodio) por IRA baja por VRS (IFD o cultivo)	950 (51,9%) presenta un episodio de síntomas de IRA inferior a una edad <20 semanas 140 (7,6%) fueron ingresados por IRA inferior (44 pacientes no se determino el VRS); en 30 VRS- 66 (3,6%) VRS +. Edad media 58,5 (27,7; 10-127) días Factores de riesgo de ingreso por IRA baja por VRS: - Asistencia guardería: RR 10,42 (4,12 a 26,32); p<0,001 - Nacimiento noviembre a enero: RR 4,9 (2,64 a 9,09) p<0,001 - Hermanos preescolares: RR 2,51 (1,28 a 4,93); p<0,01 - Peso al nacimiento <P10: RR 2,06 (1,14 a 3,71); p=0,015 - Sexo masculino: RR 1,90 (1,14 a 3,19); p=0,013 - >2 fumadores en domicilio: RR 1,95 (1,17 a 3,24); p=0,064 - > de 5 personas en domicilio: RR 2,41 (1,42 a 4,06); p=0,088 - Historia de familiar de eczema: RR 0,44 (0,19 a 1,01); p=0,045 Análisis multivariante: OR ajustada: - Asistencia guardería: OR 12,32 (2,56 a 59,34); p=0,002 - Nacimiento noviembre a enero: OR 4,89 (2,57 a 9,29); p<0,001 - Hermanos preescolares: OR 2,76 (1,51 a 5,03); p<0,001 - Peso al nacimiento: <P10 OR 2,19 (1,14 a 4,22); p=0,019 - Sexo masculino: OR 1,91 (1,10 a 3,31); p=0,02 - >2 fumadores en domicilio: OR 1,87 (1,07 a 3,26); p=0,064 - > de 5 personas en domicilio: OR 1,79 (1,02 a 3,16); p=0,088 - Historia de familiar de eczema OR 0,42 (0,18 a 0,99); p=0,049	Limitaciones: - Solo considera las IRA bajas ingresadas por VRS. No se analizan las IRA no producidas por VRS, ni las IRA no ingresadas. - No se diferencian en el análisis las bronquiolitis - No se describen las características clínicas de los casos ingresados. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de ingreso por IRA baja por VRS asociado a ciertos factores estudiados. Llama la atención el alto riesgo asociado a factores modificables como la guardería y el tabaco. El estudio no permite establecer la capacidad predictiva de dichas variables. Conflicto de intereses: alguno de los autores trabaja para laboratorios Abbott.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Liese ³¹ 2003 Alemania	Cohortes 4/5 (a,b,d,e)	1103 nacidos con edad gestacional ≤35 sem ingresados en 9 unidades neonatales del sur de Alemania entre 1/11/1998 y 31/10/1999. CE: 37 por recibir palivizumab y 2 por irse de alta de la unidad de neonatal después del 30/06/2000.	Variables evaluadas: - Historia neonatal: edad, peso al nacimiento, necesidad oxígeno, ventilación mecánica, displasia broncopulmonar, cardiopatía, enfermedad neurológica. - Cuestionario a los padres sobre: enfermedades respiratorias, palivizumab, alimentación, nº de hermanos, asistencia a guardería él o sus hermanos, tamaño de la familia, historia de alergias en la familia. Criterio de evaluación: - Reingreso en la estación de 1999-2000 por IRA (catarro, rinitis, disnea, taquipnea, conjuntivitis, otitis, bronquiolitis, bronquitis, neumonía) y por VRS probada (EIA o IFD) o probable (bronquitis, bronquiolitis, bronquitis obstructiva, neumonía o apnea de mayo a octubre) - Clínica y tratamiento al ingreso	Responde al cuestionario 68,4% (754) de los padres; 717 niños seguidos durante 243 días de media (243-336,5). Riesgo de ingreso por IRA - Global: 10,6 % (76); 5,2% (37) por VRS (13 confirmada en laboratorio, 24 probables por la época del año y la clínica). Incidencia reingreso por VRS: 69,8 casos por 1000 prematuros. La estancia media del reingreso es de 8 días (2-48). - Pacientes con displasia broncopulmonar: reingreso por IRA 25%; IRA por VRS de 15,4%. Factores de riesgo de reingreso por IRA por VRS - Varón: OR 8,7 (2,6 a 29,1); p<0,001 - Displasia broncopulmonar: OR 3,99 (1,4 a 11,2); p=0,009 - Asistencia a guardería de los hermanos: OR 3,9 (1,9 a 8,3); p<0,0001 - Alta neonatal entre octubre y diciembre: OR 2,1 (0,99 a 4,4); p= 0,0528 - No hay diferencias significativas respecto cardiopatía, edad gestacional, embarazo múltiple. El riesgo de reingreso por VRS varía respecto a la presencia de factores de riesgo desde un 0,4% (0,3- 4%) si no hay factores de riesgo, hasta un 53,9% (3,5-98%) para un varón prematuro con displasia broncopulmonar, alta en unidad de neonatal entre octubre y diciembre, asistencia a guardería de un hermano. Tratamiento recibido de los VRS: Broncodilatadores 91,9%; Oxígeno 37,8%; corticoides inhalados 51,4%; corticoides sistémicos 16,2% y antibióticos 62,2%.	Limitaciones: - Se clasifican como IRA por VRS casos sin confirmación microbiológica. - El análisis se centra en los casos por VRS no presentando modelo predictivo para el conjunto de casos, ni análisis diferenciado para bronquiolitis. - No se detalla el análisis multivariante ni se presenta información sobre la utilidad de la predicción del reingreso Importancia clínica: Evidencia indirecta sobre el riesgo de reingreso por IRA por VRS en prematuros, en función del sexo, antecedente de displasia broncopulmonar, hermanos que asisten a guardería, alta entre octubre y diciembre. Dudas sobre la utilidad clínica de la predicción. Es previsible que la consideración de la presencia de alguno de dichos factores de riesgo incluya a un alto porcentaje de sujetos como de riesgo. Conflictos de intereses: Estudio financiado por laboratorios Abbott.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Mansbach ³² 2005 USA	Cohortes retrospectivo Casos y controles anidados 1/5 (e)	Cohorte de referencia: muestra aleatoria de consultas en servicios de urgencias (lleva asignada población de referencia) del Nacional Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS) desde 1992 a 2000: incluye 1.868.000 visitas a urgencias por bronquiolitis (códigos de bronquitis, bronquiolitis y asma) en menores de 2 años Casos: 100 pacientes <2 visitas a urgencias diagnosticados de bronquiolitis Controles: 100 visitas por otros motivos	Variables evaluadas: - Tasas de consulta a urgencias por bronquiolitis con respecto población de referencia - Casos y controles: edad, sexo, etnia, región, país, hora de asistencia, ingreso, tratamiento. Criterios de evaluación: - Tendencias anuales - Compara casos con controles.	Frecuencia de visitas a urgencias por bronquiolitis: 26 (22 a 31) por 1000 habitantes <2 años; 31 (26 a 36) por 1000 visitas. Sin cambios significativos en el periodo 1992-2000 Factores de riesgo de visita a urgencias por bronquiolitis (comparación casos y controles): - Sexo masculino: OR 1,3 (1,04 a 1,7); p=0,02 - Raza (vs blanca): negra OR 1,1 (0,8 a 1,4) p=0,66; otras OR 1,4 (0,8 a 2,4) p=0,28 - Etnia (vs no hispana): Hispana OR 1,7 (1,2 a 2,2) p=0,001; Mestizo OR 0,9 (0,6 a 1,3) p=0,52 Factores de riesgo de ingreso (19%;12 a 26). - Sexo masculino: OR 1,2 (0,7 a 2,3) p=0,511 - Raza (vs blanca): negra OR 1,6 (0,9 a 3,2) p=0,132; otras OR 0,3 (0,03 a 3,4) p=0,36 - Etnia (vs no hispana): hispana OR 2,3 (1,1 a 5,0) p=0,029; Mestizo OR 2,1 (0,9 a 4,7) p=0,888 Descripción del tratamiento y pruebas diagnósticas (casos): - B2 agonista 53% (41 a 64) - Antibióticos 37% (21 a 53). - Corticoides 13%; OR para recibir corticoides según la gravedad del cuadro fue de 4 (1,9-8,4). - Rx de tórax: 46% (39-52). - No encuentran diferencias al compara niños menores y mayores de 1 año.	Limitaciones: - Diagnóstico de bronquiolitis impreciso (incluyen bronquitis y casos de asma en <2 años). - No se detalla la sistemática de selección de casos y controles. - Muestra limitada para analizar los factores de riesgo - No se consideran muchos factores de riesgo conocidos Importancia clínica: evidencia indirecta de la estimación de la frecuencia de consulta en urgencias por bronquiolitis. Conflicto de intereses: estudio parcialmente financiado por laboratorio Merck

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Mansbach ³³ 2007 USA	Transversal y Casos y controles anidado 2/5 (a,b)	<p>Casos: 198 pacientes <2 años atendidos desde 1993 a 2004 en consulta por una selección de 3000 médicos de 50 estados de USA con diagnóstico de bronquiolitis (CIE 466.0 bronquitis; 466.1 bronquiolitis); Selección aleatoria durante 1 semana (Nacional Ambulatory Medical Care Survey); Lleva implícita una población de referencia (8,75 millones)</p> <p>Controles: 13.388 pacientes <2 años atendidos en urgencias no diagnosticados de bronquiolitis.</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cuestionario: edad, sexo, raza, región, clínica (frecuencia respiratoria, tiraje, saturación de oxígeno), medicación, hospitalización. <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparación casos con controles. 	<p>198 consultas por bronquiolitis representan a 8,75 millones: 103 (83 a 124) por 1000 niños USA; 17 (13 a 20) por 1000 consultas.</p> <p>Comparación bronquiolitis vs no bronquiolitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad <1 año 75% vs 61% p<0,01 - Sexo masculino: 57% vs 53%; p=0,33 - Raza: blanca 81% vs 84%; Negra 15% vs 10%; p=0,17 - Etnia: Hispana 18% vs 16%; No hispana 62% vs 65%; Mestizo 19% vs 19%; p=0,77 - Vivienda urbana: 82% vs 84%; p=0,43 - Regiones en USA: noreste 12% vs 22%; Mediodeste 31% vs 21%; Sur 29% vs 31%; Oeste 28% vs 26%; p<0,05 - Estación: Invierno 53% vs 26%; Primavera 19% vs 27%; Verano 13% vs 22%; p<0,01 - Ingreso hospitalario 2% vs 0,4%; p<0,05 <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamientos: Broncodilatadores 52% (44% a 60%); Antibióticos 23% (16% a 30%); Corticoides 7,1% - Codiagnóstico de asma 5% (11% de los pacientes con ambos diagnósticos reciben corticoides). 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solo recoge datos de pacientes que acuden al consultorio no diferencia entre primeras y segundas visitas. - Diagnóstico de bronquiolitis impreciso. Incluye bronquitis y casos de asma. - No se controlan covariables importantes. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la frecuencia de consulta por bronquiolitis en un entorno geográfico y temporal concreto.</p> <p>Conflicto de intereses: no consta.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
McCormick ³⁴ 2002 Irlanda del Norte	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,d)	2507 ingresos en UCI neonatal de Hospital Maternal Royal (Belfast). (único hospital de 3º nivel del área) entre 1 Enero 1994 y 31 Diciembre 1999; analizados en 3 cohortes según edad gestacional: >35 sem (1258), ≤35 sem (1249) y ≤32 sem (762) Datos de VRS identificados (IFD) entre 1995 y 1999 en Laboratorio de referencia del área (incluye 4 hospitales con ingresos por bronquiolitis)	Variables evaluadas: - Reingresos por infección VRS (identificada por detección de IFD en laboratorio de referencia) - Sexo, semanas gestación, peso al nacimiento, madre fumadora, hogares con más de un hijo, partos múltiples, edad de diagnóstico de VRS, malformaciones congénitas, cardiopatías Criterios de evaluación: - Reingresos por infección VRS; Comparación por grupos de edad gestacional - Estimación de costes e impacto del uso de palivizumab aplicada a los nacidos en 2000 (usando datos de estudio IMPACT)	VRS identificados en laboratorio de referencia: 2.113 VRS+ de 1.790 pacientes; 136 pacientes de ellos eran neonatos que habían estado ingresados en UCI neonatal (>35 sem: 56; ≤35 sem: 80; ≤32 sem: 56); 86,9% son <1 año. Riesgo de ingreso por infección por VRS: - Global: 5,4% - ≤35 sem : 6,4% - ≤32 sem: 7,3% Factores de riesgo: - No diferencias entre grupos respecto sexo - Madre fumadora: >35 sem: 26% p<0,05; ≤35 sem :10%; ≤32 sem: 7% - Embarazo múltiple: >35 sem: 4%; ≤35 sem :22% p<0,01; ≤32 sem: 25% p<0,01 - Hogar más de un hermano: >35 sem: 79%; ≤35 sem: 74%; ≤32 sem: 77% - Anomalías congénitas: >35 sem: 18% p<0,01; ≤35 sem: 3%; ≤32 sem: 0% - Cardiopatía: >35 sem: 14% p<0,01; ≤35 sem : 3%; ≤32 sem: 0% Estimación coste-efectividad de palivizumab: - Establecen que en el año 2000 nacerían 310 < 35 sem, de ellos reingresarían por VRS 20, si reciben dosis de palivizumab (55% reducción de ingresos) se evitarían 11 reingresos. Sería necesario tratar a 28,1 pacientes para prevenir un reingreso por VRS, con un coste de 120,000 libras/ingreso evitado.	Limitaciones: - Estudio retrospectivo sin criterios diagnósticos de bronquiolitis. - Analiza sólo los reingresos por VRS, no el conjunto de bronquiolitis - No se analizan algunas covariables de interés. El análisis no permite estimar el riesgo asociado a los distintos factores de riesgo. - Las asunciones del estudio IMPACT podrían no ser aplicables a la muestra Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de reingreso por infección por VRS. Elevadísimo coste por ingreso evitado. Estimaciones de coste-efectividad de palivizumab podrían no ser válidas o aplicables. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Nielsen ³⁵ 2003 Dinamarca	Casos- controles 3/5 (a,b,c)	Caso 1252 niños <2 años ingresados por infección VRS confirmada (IFD) entre 1990 y 1994 Controles: 5 controles poblacionales por caso, emparejados por edad, sexo y lugar de residencia Condados de Fyns y Københavns Amt (24.924 <2 años) CE: muestra de VRS analizada >2° día del ingreso, residencia fuera del área.	Variables evaluadas: - Factores de riesgo, edad gestacional, peso al nacimiento, diferencia edad hermano mayor, convivientes y superficie de vivienda, tabaco materno en embarazo - Casos <3 meses y 1 control por caso: en tarjetas con sangre de cribado endocrino-metabólico (4° día de vida): marcadores de inmunidad innata: anticuerpos maternos para VRS y concentración de lecitina ligada a manosa (MBL). - Bases de datos regionales, ingresos. Registros de microbiología (EIA, anticuerpos frente a VRS maternos). Criterio de evaluación: - Ingreso por infección por VRS.	Edad gestacional ≤35 sem: 8,8% y 3,2% controles. Pérdidas de muestras de 53 controles < 3 meses. Riesgo de ingreso por infección por VRS: 1,9% Factores de riesgo: (Análisis multivariante; OR ajustadas) - Edad gestacional (vs >40 sem) ≤32 sem: OR 3,88 (2,74 a 7,75); 33–35 sem OR 1,73 (1,20 a 2,82); 35–37 sem OR 1,43 (1,10 a 1,97); 37–39 sem OR 1,18 (1,00 a 1,40) - Peso RN <3 kg (vs >4 kg): OR 1,42 (1,10 a 1,98) - Diferencia edad con primer hermano (vs no hermanos): 0-2 a: OR 1,76 (1,45 a 2,32); 2–4 años: OR 1,64 (1,40 a 2,07); >4 años: OR 1,23 (1,01 a 1,56) - Tabaquismo materno embarazo: OR 1,56 (1,32 a 1,98); - Anticuerpos VRS maternos (vs >330): <210: OR 1,22 (0,78 a 2,22); 210–275: OR 1,68 (1,08 a 2,74); entre 275–330: OR 1,75 (1,22 a 2,85);	Limitaciones: - Se incluyen casos de infección por VRS sin definir ni detallar los diagnósticos de bronquiolitis. - No enmascaramiento en extracción de datos. - Faltan datos sobre clínica de los casos. - No se analizan covariables de interés (lactancia, guardería) - Análisis de inmunidad limitado a casos <3 meses Importancia clínica: evidencia indirecta sobre factores de riesgo de ingreso por infección por VRS. Junto a factores conocidos posible influencia de los niveles de anticuerpos maternos frente a VRS (análisis limitado a <3 meses). Conflicto de intereses: no declarado

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
No autor ³⁶ MMWR 2003 USA	Estudio ecológico 2/5 (a,b)	Bases de datos nacionales de USA y del Indian Health Service (IHS) ambulatoria y hospitalaria Consultas e ingresos de niños <5 años diagnosticados de bronquiolitis (CIE 466.1) Periodo: consultas 1990-2000; ingresos 1996-2000 CE: datos de hospitalización de California, Pórtland y Oregon, por falta de hospitales del IHS	Variables evaluadas - Etnia: Indios americanos + nativos de Alaska (IA/NA) vs niños americanos (AM). - Edad, sexo, región Criterio de evaluación: - N° consultas e ingresos por bronquiolitis / 1000 niños/año. El denominador IA/NA se estimó a partir de los datos de usuarios IHS 2002. El denominador AM se obtuvo del censo de EEUU.	En Indios o Nativos > varones y <1 año Tasa anual Consultas por bronquiolitis /1000 niños: - Indios o Nativos: 108,8 por mil (107,6 a 110) - Americanos: 42,2 por mil (24,8 a 59,5) Tasa anual Ingresos por bronquiolitis /1000 niños - Indios o Nativos: 15,8 por mil (15,4 a 18,1) - Americanos: 10,0 por mil (7,9 a 12)	Limitaciones - Población hasta 5 años incluye población con probable asma - No se consideran otros factores de riesgo relacionados con la bronquiolitis como tabaquismo materno, lactancia materna, hacinamiento, etc - No se hacen ajustes multivariantes. - El IHS, sistema subvencionado, empleado por población con pocos recursos que puede no ser representativo de la población IA/NA general. - La población de indios y nativos de Alaska podría emplear asistencia sanitaria distinta del IHS Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo asociado a etnia nativas, que podría deberse a factores socioeconómicos no controlados Conflictos de intereses: no constan. Financiación parcial por parte del Alaska Native Tribal Health Consortium.
Pardo-Crespo ³⁷ 2000 España	Casos y controles 2/5 (b,e)	Caso: muestra aleatoria (40%) de los niños <2 años ingresados en H. Marqués de Valdecilla de Santander (n=392) Controles: muestra aleatoria (15%) de nacidos durante el mismo periodo (n=493). Abril 1995 a mayo 1996	Variables evaluadas: - Encuesta 72 h tras el parto y (controles) y durante el ingreso (casos). Entrevista por teléfono o carta a controles antes del año de vida: edad, raza, etnia, clase social, nivel educativo parental, consumo alcohol, tabaco, lactancia materna y datos perinatales - Diagnóstico al ingreso (CIE-9MC) Criterio de evaluación: - Riesgo de ingreso general, por IRA, IRA baja o bronquiolitis según exposición a tabaco	Pérdidas 9 casos y 11 controles. 50 casos reingreso; 9 fueron caso y control. Encuesta a controles respuesta en 82 (15%). Casos: incluyen 88 IRA bajas de las que 43 eran bronquiolitis. Factores de riesgo de ingreso por IRA baja: (OR ajustada) - Fuma madre: OR 1,79 (1,03 a 3,11) ; - Fuma la madre >19 cigarrillos: OR 2,52 (1,19 a 5,34). Riesgo relativo ajustado por clase social, nivel de educación materna, etnia, lactancia materna al nacimiento, ingreso al nacimiento, edad materna y fuma padre. Factores de riesgo de ingreso por bronquiolitis: - Fuma madre: 23/43 casos vs 155/391 controles; OR 1,71 (0,80 a 3,69) - Fuma la madre >19 cigarrillos: 10/43 casos vs 47/391 controles; OR 2,70 (1,00 a 7,31)	Limitaciones: - No se presentan datos de la población muestreada - Covariables evaluadas no definidas. Se ignoran los antecedentes familiares de atopía y la asistencia a guardería. - No se describen los casos ingresados. No hay criterios clínicos de bronquiolitis. - No se excluyen reingresos - El tabaco no se diferencia en función del momento de exposición (gestación, actual) Importancia clínica: evidencia indirecta del papel del tabaco como factor de ingreso por bronquiolitis. Probablemente la estimación de riesgo puede ser sesgada. Conflicto de intereses: no declarado.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Pedersen ³⁸ 2003 Dinamarca	Cohortes retrospectivo 1/5 (c)	240 nacidos con edad gestacional <28 sem o peso <1000 gr en 1994 y 1995 que sobreviven en Dinamarca (Base de datos nacional)	Variables evaluadas: - Base de datos neonatal: edad gestacional, ventilación mecánica, CPAP, enfermedad pulmonar crónica (EPC: si oxigenoterapia a las 36 sem) y mes de alta, - Base de datos que registra todos los ingresos: estancia, diagnóstico, VRS, oxigenoterapia, ventilación mecánica infección nosocomial (VRS al 4º día), exitus Criterio de evaluación: - Reingreso por infección por VRS durante los 2 primeros años	472 ingresos de 175 niños Riesgo de ingreso por infección por VRS: 103 reingresos por IRA o apneas. Se determina VRS en 79 siendo + en 48 reingresos (43 niños). Se excluyen 5 reingresos por VRS. Incidencia 18% (13 a 23%) Factores de riesgo de ingreso por infección por VRS: - Sin vs con EPC 16% (34/210) vs 30% (9/30); p=0,065; OR: 2,2 (0,94 a 5,26) - Alta neonatal entre agosto y octubre: OR 2,0 (1 a 3,9); p=0,050	Limitaciones. - De los reingresos respiratorios excluyen 29 casos (14 en el periodo VRS) por no determinar VRS (aducen que tienen una estancia menor). - Datos extraídos de registros: No se detallan criterios clínicos ni se presentan análisis del conjunto de IRA o bronquiolitis. Se ignoran los ingresos por VRS negativo (método microbiológico no detallado) - No excluyen infección nosocomial (3) ; enf crónica (en 3 VRS+); - Diferencias basales en factores relacionados con pronósticos, no se realiza ajuste de estos factores en los resultados. Importancia clínica: evidencia indirecta escasa sobre la EPC y la época de alta neonatal como factor de riesgo de ingreso por infección por VRS. Conflicto de intereses: no consta
Prais ³⁹ 2003 Israel	Estudio transversal 2/5 (b,d)	Ingresos por bronquiolitis en 13 UCIP de Israel antes de la introducción de palivizumab (noviembre 2000 a abril 2001):105	Variables evaluadas: - Edad gestacional, tratamiento médico, dependencia de oxígeno, enfermedad pulmonar crónica (EPC), palivizumab, indicación UCIP, estancia, ventilación mecánica, VRS, mortalidad Criterio de evaluación: - Ingresos en UCIP por bronquiolitis - Cumplimiento de criterios de profilaxis con palivizumab (según AAP)	129 ingresos (edad media 4,7 m); 82 % ingreso por dificultad respiratoria grave; Estancia media 7,7 días; 24 no VRS Edad gestacional: 72 (70%) ≥36 sem; 11 (12%) ≤ 28s. Riesgo de ingreso (105) / VM (33) / Fallecimiento (5) por grupos: - Edad gestacional ≤28 sem: 8/1/1; - Edad gestacional 29 a 32 sem: 3/1/1. - EPC: 9/3/1 - Dependencia previa de oxígeno: 2/1/1 Criterios de indicación de profilaxis con palivizumab 1998 (no actualizados): 16% ingresos y 9% con VM	Limitaciones. - No criterios clínico de bronquiolitis ni de EPC - Criterios de ingreso diferentes entre centros. - No estimaciones de incidencia poblacional - Excluyen del análisis casos VRS negativos o no realizados. No excluyen casos nosocomiales. Se consideran ingresos no motivados por causa respiratoria - Criterios de recomendación de profilaxis no actualizados Importancia clínica: Sólo un pequeño porcentaje de los ingresos en UCI relacionados con bronquiolitis por VRS estarían incluidos en las recomendaciones de profilaxis con palivizumab Conflicto de intereses: no declarado

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Prais ⁴⁰ 2005 Israel	Estudio transversal ecológico 2/5 (b,d)	Ingresos por bronquiolitis en 13 UCIP de Israel antes y después de la introducción de palivizumab 1º período (noviembre 2000 a abril 2001):105 (Prais 2003) 2º período (noviembre 2001 a abril 2002) :123	Variables evaluadas: - Edad gestacional, tratamiento médico, dependencia de oxígeno, enfermedad pulmonar crónica (EPC), palivizumab, indicación UCIP, estancia, ventilación mecánica, VRS, mortalidad Criterio de evaluación: - Ingresos en UCIP por bronquiolitis - Cumplimiento de criterios de profilaxis con palivizumab (según AAP)	Primer periodo 129 ingresos; 105 VRS+ (81,4%) Segundo periodo 167 ingresos; 123 VRS+ (73,7%; no diferencias con primer periodo) No diferencias entre periodos en edad media al ingreso (5,3 vs 5 meses), edad gestacional media (36,6 vs 36,6 sem); EPC (11 vs 9%); La edad gestacional se distribuía por periodos: ≤ 28 sem 11,4% vs 4,1%; 29-32 sem 4,8% vs 13%; 33-36 sem 23,8% vs 25,2%; ≥37 sem 60% vs 57,7% Riesgo de ingreso (123) / VM (42) / Fallecimiento (2) por grupos en el segundo periodo: - Edad gestacional ≤28 sem: 3 (2,4%) / 0 / 0 - Edad gestacional 29 a 32 sem: 11 (8,9%) / 9 / 0 - EPC: 4 (3,3%) / 1 / 1 - Dependencia previa de oxígeno: 3 (2,4%) / 3 / 1 Criterios de indicación de profilaxis con palivizumab 1998 (no actualizados) 17% ingresos ambos periodos y 15% y 31% con VM respectivamente en primer y segundo periodo	Limitaciones: - No criterios clínico de bronquiolitis ni de EPC - Criterios de ingreso diferentes entre centros. - No estimaciones de incidencia poblacional - Excluyen del análisis casos VRS negativos o no realizados. No excluyen casos nosocomiales. Se consideran ingresos no motivados por causa respiratoria - En el grupo del 2º periodo más pacientes VRS negativos (26,3 vs 18,6%), menos con EPC (9,6% vs 12%) y más con cardiopatías (11,4% vs 8,6%). - No ajuste de covariables - Criterios de recomendación de profilaxis no actualizados Importancia clínica: Sólo un pequeño porcentaje de los ingresos en UCI relacionados con bronquiolitis por VRS estarían incluidos en las recomendaciones de profilaxis con palivizumab Conflicto de intereses: no declarado.
Reeve ⁴¹ 2006 Australia	Casos y controles 3/5 (a,b,e)	Caso: 271 niños <3 años (salvo 1) ingresados con IRA baja por VRS entre enero 1997 y junio 2004 en el Hospital de Townsville (revisión de registros médicos) Controles: 542 nacidos en el mismo hospital entre junio 1999 y junio 2004 CE: infección nosocomial, segundo ingreso	Variables evaluadas: - Sexo, etnia, gestación, peso al nacer, año nacimiento, edad al ingreso, edad de la madre, paridad, estado civil, empleo, tabaquismo. - Diagnóstico, VRS (IFD nasofaríngea) en todos las bronquiolitis; cultivo de los casos negativos. Criterio de evaluación: - Factores de riesgo de ingreso por IRA baja por VRS.	Edad al ingreso: mediana 6 meses. Diferencias basales con población indígena: menos varones, más múltiparas, bajos pesos y prematuros. Falta de datos de variables en 63 (47 casos y 16 controles) Factores de riesgo de ingreso por IRA por VRS: casos vs controles; OR ajustada (tabaco materno y nivel social) - Peso al nacer 2000–2499 (24,6% vs 11,6%) OR 2,3 (1,3 a 4,0); p=0,002 - Peso al nacer <2000 (11,3% vs 4,6%); OR 3,1 (1,7 a 5,6); p< 0,001 - Hijo previo (51% vs 38,6%); OR 1,6 (1,2 a 2,2); p=0,005 - Madre soltera (42,6% vs 30,7%); OR 1,6 (1,1 a 2,2); p=0,010.	Limitaciones: - Periodos de casos y controles diferentes. Diferencias entre casos y controles relevantes (prematuridad, bajo peso, indígenas, madres solteras, fumadoras, hijos previos). No hay datos de la población original. - Nivel social estimado a partir del código postal - No hay criterios clínicos de IRA o bronquiolitis. Incluyen casos hasta 3 años de edad. - Análisis limitado a IRA baja por VRS, no datos de bronquiolitis - No se detalla el ajuste multivariante Importancia clínica: evidencia indirecta del papel del bajo peso al nacer, la existencia de hermanos y madres soltera como factores de riesgo de ingreso por bronquiolitis. Dudas sobre la generabilidad de las estimaciones de riesgo Conflicto de intereses: no declarado

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Rietveld ⁴² 2006 Holanda	Cohortes retrospectivo 4/5 (a,c,d,e)	<p>Cohorte de referencia: nacidos en el periodo de estudio (1 enero 1996 y 31 diciembre 1998) que tuvieron <1 año antes de estación invernal o <2 años si displasia broncopulmonar (DBP) (datos de registro perinatal); n=140.661</p> <p>CI: Ingresos por infección grave por VRS (IFD o cultivo) entre 1996 y 1999 en alguno de los 29 hospitales de la región suroeste de Holanda (n=2469)</p> <p>CE: infección nosocomial, fallecimientos primer mes de vida, reingresos</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Residencia, edad gestacional, sexo, peso al nacimiento, morbilidad, DBP (necesidad de oxígeno a los 28 días de vida o 36 sem postconcepcional + RX tórax típica) - Edad al ingreso, patrón mensual <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Riesgo mensual de ingreso por infección por VRS - Riesgo de ingreso por factores de riesgo 	<p>2469 hospitalizados por infección por VRS; 95% de los ingresados tenían problemas alimentación, disnea o apnea.</p> <p>Diagnóstico: bronquiolitis o neumonía en 93% (resto IRA alta); 85% no prematuros ni con DBP; 76% >6 meses de edad.</p> <p>Cohorte de referencia: 140.661 nacidos (meses en riesgo: 1.181.790)</p> <p>Riesgo ingreso por infección por VRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad gestacional ≤32 sem vs total: 8,0% vs 1,7%. - Edad gestacional ≤32 sem con DBP vs sin DBP: 10,4% vs 7,5%. <p>Factores de riesgo de ingreso por infección VRS: OR ajustada</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexo masculino 1,4 (1,3 a 1.5) - Edad gestacional (vs ≥37s sem): ≤ 28: 3,2 (2,1 a 4,8); 29–32: 2,8 (2,1 a 3,8); 33–34: 2,3 (1,8 a 3,0);35–36: 1,6 (1,3 a 1,.9) - Peso nacimiento (vs >3.000gr) ≤2.500: 1,7 (1,5 a 2,0); 2.501–3000:1,3 (1,1 a 1,4) - DBP: 2,2; IC 95% no calculados - Edad (meses): sin BPD: 0,8 (0,8 a 0,8); con BPD: 0,9 (0,9 a 1,0). - Patrón mensual de infección VRS (octubre-abril): considerada variable continua; no se presentan detalles <p>Capacidad predictiva individual del modelo: área bajo la curva: 0,80; para edad gestacional <33 y <37 sem: 0,75 y 0,80 respectivamente; No se detalla sensibilidad ni especificidad.</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudio retrospectivo - No hay datos descriptivos de la cohorte de referencia - Pérdidas de un 7% de casos - No se evalúan factores de riesgo importantes (tabaquismo, hermanos). - No se diferencian bronquiolitis y neumonía. - Las estimaciones de riesgo ajustado no incluyen los IC 95% de la DBP. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de ingreso por infección VRS en época prepalivizumab. Información sobre factores de riesgo ya conocidos. Aporte original de modelo predictivo de riesgo individual, para uso alternativo a los criterios propuestos por la AAP; modelo no validado; algunas variables, edad y patrón mensual, dudosamente generalizables.</p> <p>Conflicto de intereses: no se declara.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Rossi ⁴³ 2007 Italia	Casos y controles 2/5 (a,e)	<p>Casos: 145 niños <30 meses con primer episodio de IRA baja por VRS (EIA) que ingresaron (17 <36 sem EG). Muestra aleatoria de pacientes atendidos en urgencias 1 día/semana en grupo de hospitales italianos entre 2000 y 2004.</p> <p>Controles: 292 niños <30 meses con IRA baja VRS- que no ingresaron (18 prematuros) Selección aleatoria para proporción caso-control 1:2</p> <p>CE: tratados con palivizumab</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad, sexo, exposición tabaco, historia familiar de alergia, orden de nacimiento, peso al nacimiento, edad gestacional, lactancia materna, asistencia a guardería, educación paterna <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Factores de riesgo de ingreso por infección grave por VRS 	<p>Factores de riesgo de ingreso por IRA baja por VRS: OR ajustadas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad al inicio de la epidemia (vs >12 meses); p<0,0001; 6-11 m: ORa 2,47 (0,88 a 6,93); 3-5 m: ORa 4,15 (1,51 a 11,45); <3 m: ORa 8,46 (3,09 a 23,19) - Peso al nacimiento (vs >2.500 gr); p=0,0023; 1.500-2.499 gr: ORa 2,43 (1,29 a 4,60); <1.500 gr: ORa 7,70 (1,29 a 45,91) - Orden de nacimiento (vs primero); p=<0,0049; Mayor o igual al segundo: ORa 1,92 (1,21 a 3,09) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los criterios de ingreso no dependían de unas pautas homogéneas. Criterio de gravedad subjetivo. - Escasa potencia para discriminar algunos factores de riesgo (lactancia materna). - Los criterios de selección del grupo control combinan dos factores que pueden confundir el análisis, impidiendo distinguir si el riesgo es debido al ingreso o a la infección por VRS. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre factores de riesgo de ingreso por IRA baja por VRS. Estos factores podrían ser similares a los implicados en el conjunto de IRA baja, no exclusivamente si son por VRS:</p> <p>Conflictos de interés: estudio financiado por Abbott</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Sampalis ⁴⁴ 2008 Canadá España	Cohortes 4/5 (a,c,d,e)	<p>Muestra de derivación (PICNIC): 1860 recién nacidos en 16 hospitales entre noviembre y abril de 2001 a 2003, con EG entre 33 y 35+6 sem (1832 seguidos ≥1 mes); 66 ingreso por IRA baja VRS+</p> <p>Muestra de validación (FLIP): 186 casos ingresados por IRA baja por VRS Oct 2002 a Abr 2003 + 371 controles no ingresados de una misma cohorte de prematuros de 32 a 35 sem, de 50 hospitales españoles, dados de alta o con ≤6 meses al inicio de la estación VRS</p> <p>CE: tratados con palivizumab (ver estudio PICNIC y FLIP)</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad cronológica al inicio de estación VRS, peso al nacimiento, sexo, nº miembros en la casa, hermanos edad escolar, asistencia a guardería, fumadores en casa, antecedentes familiares de eczema o sibilancias <p>Criterio de evaluación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingresos (sólo primer episodio) por IRA baja por VRS (IFD o cultivo) - Desarrollo y validación de modelo predictivo 	<p>Modelo predictivo multivariante (regresión logística) de ingreso; Coeficientes; puntos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pequeño para la edad gestacional (<Percentil 10) 0,797; 12 - Sexo masculino 0,700; 11 - Nacido en estación de VRS 1,598; 25 - Sin historia familiar de eczema 0,797; 12 - Niño o hermano en guardería 1,067; 17 - >5 residentes en casa (incluido el niño) 0,798; 13 - >1 fumador en casa 0,657; 10 <p>Puntuación máxima 100; rangos de riesgo bajo 0-48, moderado 49-64 y alto 65-100</p> <p>Validez predictiva del modelo</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solo considera las IRA bajas ingresadas por VRS. No se analizan las IRA no producidas por VRS, ni las IRA no ingresadas. - No se diferencian en el análisis las bronquiolitis - No se describen las características clínicas de los casos ingresados. - No se estima el impacto de la predicción - La alta frecuencia de muchos factores de riesgo limita la utilidad de la predicción. Los rangos de riesgo moderado y alto comprenden gran parte de la muestra. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de que algunos factores de riesgo están asociados a riesgo de ingreso por IRA baja por VRS. La alta frecuencia de algunos de los factores de riesgo y la limitada validez predictiva del modelo limitan la utilidad clínica de la predicción.</p> <p>Conflicto de intereses: financiado parcialmente por laboratorios Abbott.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Sangaré ⁴⁵ 2006 USA	Cohortes retrospectivo 2/5 (a,c)	Cohorte de referencia: nacidos en el periodo en California (no datos absolutos) CI: 45.330 ingresos, >1 mes y <1 año relacionados con VRS (CIE-9MC), bronquiolitis (466.11), neumonía (480.1) e infección VRS (079.6) entre 1999 y 2003.	Variables evaluadas: - Raza/etnia, sexo, seguro médico, condado de residencia - Ingresos: estancia, diagnóstico, mes de ingreso Criterio de evaluación: - Ingreso por infección por VRS	Riesgo de ingreso por infección por VRS (<1 año): - 17,1 / 1.000 nacidos vivos (16,9 a 17,2) - Principal causa de ingreso: bronquiolitis por VRS (8,8% de los ingresos); Bronquiolitis de causa no especificada: 6,6% - En 2003 las infecciones por VRS fueron: 78% bronquiolitis, 10% neumonías y 7% ambos diagnósticos. Factores de riesgo de ingreso por infección por VRS: - Raza (vs blancos no hispanos): afroamericanos RR 1,22 (1,17 a 1,27); hispanos: RR 1,15 (1,13 a 1,18); nativos indios o de Alaska: RR 0,62 (0,52 a 0,74); asiáticos/islas del Pacífico: RR 0,43 (0,41 a 0,45) - Aseguradora MediCal (versión de Medicaid) vs otras: RR 2,03 (1,99 a 2,06). - Aseguradora (MediCal) vs otras, por razas: blancos no hispanos: RR 2,93 (2,83 a 3,03); afroamericanos: RR 2,31 (2,14 a 2,48); asiáticos/islas del Pacífico: RR 2,25 (2,07 a 2,45); hispanos: RR 1,59 (1,55 a 1,63); nativos indios o de Alaska: RR 1,51 (1,05 a 2,19)	Limitaciones: - La infección por VRS no fue necesariamente el motivo de ingreso, tan sólo uno de los diagnósticos codificados la alta. - No valora otros factores, como tabaquismo, nivel social, contaminación, prematuridad, etc. - Se limita el análisis a infecciones por VRS, no se analizan otras bronquiolitis - El nivel socioeconómico queda incluido en el tipo de aseguradora pero no permite estimar la influencia de criterios de ingreso hospitalario asociados al tipo de seguro Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la influencia de la raza y el tipo de asegurada en el ingreso por infección VRS. El diseño no permite asumir que la aseguradora refleje el efecto del nivel socioeconómico. Conflictos de interés: no constan
Shay ⁴⁶ 1999 USA	Estudio ecológico 3/5 (a,b,d)	Tasas de ingreso por bronquiolitis (CIE-9MC: 466.1) en una base de datos de altas hospitalarias de una representativa muestra de hospitales americanos desde 1980 a 1996	Variables evaluadas: - Número de ingresos anuales, regiones de los estados unidos, sexo, grupos de edad Criterio de evaluación: - Tasas de ingreso anuales. Tendencias. Proporción de IRA baja con diagnóstico de bronquiolitis	Tasas anuales de ingreso por bronquiolitis en <1 año: - Incremento de 12,9 / 1000 en 1980 a 31,2 / 1000 en 1996 - No cambios en la tasa global de ingresos por IRA baja - Aumento de la proporción de ingresos por bronquiolitis respecto al conjunto de IRA bajas (22,2% en 1980 a 47,4% en 1996) y al total de ingresos (5,4% a 16,4%)	Limitaciones: - Datos basados en estadísticas - No análisis detallado de los cambios metodológicos acaecidos a lo largo del periodo de estudio. - Datos antiguos - Probable cambio en los criterios de codificación Importancia clínica: evidencia indirecta que sugiere que los estudios basados en registros están sujetos a posibles sesgos de clasificación a lo largo del tiempo. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Spencer ⁴⁷ 1996 Reino Unido	Casos y controles 2/5 (a,b)	Estudio hospitalario Casos: 307 niños menores de 1 año residentes en Sheffield ingresados por BA (sospecha clínica y cultivo aspirado nasofaríngeo) en época epidémica. De ellos, 127 requirieron intervención Controles: 612 (2 por cada caso de misma edad y sexo) tomados de un registro local, que no hubieran ingresado por enfermedad respiratoria	Variables evaluadas: - Lugar de residencia al nacimiento, a partir de él se calculó el índice de pobreza de Townsend y se establecieron 5 áreas de residencia (de menor a mayor pobreza) que se agruparon en dos: bajo nivel económico (IV y V) y buen nivel económico (I, II, III) Criterio de evaluación: - Factores de riesgo de ingreso hospitalario, necesidad de intervención (VM, infusión iv, alimentación por sonda, oxígeno o complicaciones que requirieron tratamiento)	Riesgo de ingreso por BA: - OR de ingreso en áreas de bajo nivel económico (IV y V) respecto a las de buen nivel: 1,67 (1,25 a 2,24) - OR de ingreso en área IV respecto al área I: 2,17 - OR de ingreso en área V respecto al área I: 2,57 Riesgo de ingreso con alguna intervención: - OR de ingreso con intervención en áreas de bajo nivel económico (IV y V) respecto a las de buen nivel: 1,74 (1,16 a 2,62). - OR de ingreso con intervención en área IV respecto al área I: 2,82 - OR de ingreso con intervención en área V respecto al área I: 2,42	Limitaciones: - Casos identificados a partir de los registros de microbiología (disponían de cultivo nasofaríngeo) - Asume que todas las familias residentes en un área determinada tienen el mismo nivel socioeconómico. - No está aclarada la influencia de otros factores (número de hermanos, ambiente tabáquico, etc). - El nivel socioeconómico puede influir en la decisión de ingreso al margen de la gravedad del cuadro. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el papel del nivel socioeconómico como factor de riesgo de ingreso por bronquiolitis. Podría influir en la decisión de ingreso al margen de la gravedad. Conflictos de interés: no declaran

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Stensballe ⁴⁸ 2003 USA, Dinamarca	Revisión sistemática 1/5 (a)	Búsqueda en Medline (año 2002) de estudios con datos de estacionalidad, prevalencia y mortalidad relacionada con infección por VRS: 173 estudios CE: 14 estudios con datos duplicados o no clasificables por área geográfica	Variables evaluadas - Estacionalidad por áreas geográficas, prevalencia de VRS en muestras hospitalarias o estudios de campo; Mortalidad Criterio de evaluación: - Comparación de estudios en países desarrollados y en vías de desarrollo. - Comparación antes/después 1980	Estacionalidad: - Regiones ecuatoriales: todo el año (7 meses algo mayor) - Norteamérica: inicio septiembre a enero, más tarde cuanto más al norte - Centro y Sudamérica: inicio diciembre a mayo, más tarde cuanto más al sur - Europa: octubre a enero (inicio alrededor del báltico) - África: Sudáfrica inicio en enero, retraso del inicio según se asciende, pasando a estar todo el año. - Sur de Asia y alrededor del pacífico: marzo y meses siguientes (Australia marzo y abril) Prevalencia VRS; Mediana (148 ciudades): - Global: 21% (19 a 24%); Países desarrollados 25% (19 a 31%) vs en desarrollo 20% (17 a 22%); p=0,018 - No diferencias entre hospitalarios (21%) y de campo (15%). - Antes de 1980 (17%) vs después (23%); p=0,0001 (ajustado por país y tipo de estudio (no se detalla)) Mortalidad (36 estudios): - Países desarrollados 0% (RIC 0-0,12) vs en vías de desarrollo 0,01% (RIC 0-0,09); p=0,007	Limitaciones - No se detallan criterios de calidad ni diseño de los estudios. - La búsqueda es restringida a una base de datos y no se detallan los resultados. - Aunque no se calculan medidas ponderadas por heterogeneidad, se permiten analizar y hacer estimaciones y contrastes de hipótesis con las medianas Importancia Clínica: evidencia escasa e indirecta sobre la estacionalidad de la infección VRS. Los datos de prevalencia o mortalidad no son aplicables a la bronquiolitis por no haber información sobre la clínica de los pacientes incluidos en los estudios. Conflictos de intereses: no constan
Terletskaia-Ladwig ⁴⁹ 2005 Alemania	Estudio Transversal y Ecológico 2/5 (c,d)	3.577 muestras de aspirado nasofaríngeo de niños recibidas desde enero 1996 a junio de 2004 para estudio de VRS en un laboratorio de referencia del Sur de Alemania (80% ingresados, 10% ambulatorios, 10% otros laboratorios)	Variables evaluadas: - Aspirado nasofaríngeo: RT-PCR y/o EIA Pathfinder (Bio-Rad, USA) - Edad de los niños Criterio de evaluación: - Inicio y final de las epidemias (2 meses seguidos con >4 casos/mes) - Validez del ELISA vs PCR en 1653 muestras que se hicieron ambas	Prevalencia VRS: - 35% VRS positivas (1154/3577) - Por edades los positivos: 40% < 3 meses, 30% 3 a 6 meses, 20% 7-12 meses y 10 % 1 a 3 years Estacionalidad: - Inicio entre diciembre-enero, oscilando bianualmente entre epidemias débiles de inicio tardío con fuertes de inicio precoz Validez de EIA vs RT-PCR (sobre 1653 muestras): - Se 41,0% (35,4% a 46,9%); Es 98,4% (97,6% a 98,9%); CP+ 25,73 (16,60 a 39,89); CP- 0,60 (0,54 a 0,66)	Limitaciones: - Población de referencia no descrita. Muestra de pacientes no descrita, probablemente no representativa de las bronquiolitis. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la estacionalidad de las epidemias en el sur de Alemania. Conflicto de intereses: no consta.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Vicente ⁵⁰ 2003 España (Guipúzcoa)	Cohortes retrospectivo 1/5 (b)	513 muestras VRS+ de niños ingresados <5 años en el Hospital Donostia entre julio 1996 a junio 2000 635 Ingresos por bronquiolitis en el mismo periodo (CIE 466.1) Cohorte de referencia <5 años: 15.700; CE: 79 por vivir fuera del área, 32 por estancia <24 horas, 12 por falta datos de causa ingreso o no relacionada	Variables evaluadas: - Aspirado nasofaríngeo EIA (TestPack Abbott) y en una muestra (131) de los positivos RT-PCR (para tipado de VRS) - Edad, diagnóstico Criterio de evaluación: - Ingresos por IRA por VRS o bronquiolitis.	Ingreso por IRA por VRS: - 390 ingresos: 357 bronquiolitis (91,5%) y 14 neumonías (3,6%) - Riesgo <5 años 0,62% (<1 m: 3,1%; <3 m 4,6%; <6 m 3,6%; <12 m 2,5%; <2 años 1,47%) - Estancia media en <6 meses 6,9 días vs 5,2 días en >6 meses; - Ingreso en UCI: 28 niños (7%) - Predominio de VRS tipo A (90/40), tipo B sólo un año. Ingreso por bronquiolitis: - 635 ingresos; VRS+ en el 59,1% - Predominio de los VRS+ entre noviembre y febrero	Limitaciones: - Cohorte de referencia poblacional. Hospital de referencia no recoge todos los ingresos del área. - No se analizan factores de riesgo de ingreso. - Probable infraestimación de la infección VRS por técnica diagnóstica de sensibilidad limitada. - No estimaciones referidas a los ingresos por bronquiolitis. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de ingreso por IRA por VRS+ en menores de 5 años, que podría suponer algo más de la mitad del riesgo de ingreso por bronquiolitis. Datos pre-palivizumab Conflictos de intereses: no constan.
Wang ⁵¹ (PICNIC) 1997 Canadá	Cohortes 3/5 (a,c,d)	427 niños <3 años controlados ambulatoriamente en hospitales por cardiopatía compleja (cirugía o medicación) o enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar, fibrosis quística u otras) antes de las estaciones 1993-94 y 1994-95	Variables evaluadas: - Visita inicial: datos demográficos, edad, edad gestacional, Ac en suero frente a VRS (A o B) - Seguimiento telefónico semanal, tomando muestra respiratoria para VRS (IFD o EIA), si tenían síntomas de IRA. Criterio de evaluación - IRA, IRA vías bajas, infección por VRS, ingresos	427 niños: 160 con enfermedad pulmonar, 253 con cardiopatía y 14 con ambos IRA de vías bajas e ingresos por VRS: - Enfermedad pulmonar crónica 11% y 6% - Cardiopatías: 12% y 3% Títulos de Ac frente a VRS: - Correlación con la edad: descenso progresivo en <6 meses, ascenso posterior - Títulos <1/100 asociado con mayor riesgo de infección por VRS y IRA de vías bajas por VRS pero no diferencias en ingresos, ingresos por VRS o IRA de vías bajas VRS-. Porcentajes de dichos resultados en <1/100 vs >1/100 : VRS A: 25,2% vs 8,5% (p< 0,001); 14,8% vs 4,2% (p=0,003); 5,0% vs 2,5%; 31,2% vs 24,6%; 22,1% vs 18,6% VRS B: 24,4% vs 10,7% (p=0,006); 13,6% vs 7,4% (p=0,03); 5,1% vs 2,5%; 29,8% vs 28,1%; 23,4% vs 14,9%	Limitaciones: - Valoración no enmascarada del efecto. - No se presentan en el análisis los resultados ajustados por grupos de edad, aunque se dice que se ajustan - No se ajustan los resultados por otras variables de riesgo, lo que limita la estimación del impacto de los títulos de anticuerpos. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la asociación entre títulos de anticuerpos frente a VRS y riesgo de infección por VRS. No permite asumir el impacto de un potencial incremento de anticuerpos. Conflicto de intereses: estudio financiado por Lederle Praxis Biological Inc.(implicado en la comercialización de la inmunoglobulina frente a VRS)

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Epidemiología. Riesgo de bronquiolitis. Factores de riesgo					
Yorita ⁵² 2007 USA	Cohortes retrospectivo 0/5	Ingresos de niños < 5 años con diagnóstico de bronquiolitis (CIE 466.1 y 466.11), neumonía por VRS (CIE 480.1) o infección VRS (CIE 079.6) en base de datos sanitaria de Hawai. Cohorte de referencia: población de Hawai <5 años Años 1997 a 2004 CE: ingresos de familia militar	Variables evaluadas: - Edad, sexo, raza, distrito, diagnóstico asociados Criterio de evaluación: - Estimación de riesgo de ingreso	Incidencia de ingreso anual (<5 años) por bronquiolitis, infección por VRS o neumonía: - Riesgo global: 0,38%; 0,27%; 0,68% (significativamente menores que los de la población general de USA) - Mayor incidencia en <1 año (1,51%; 0,98%; 1,59%); p<0,001 - Mayor incidencia en varones: (0,43%; 0,3%; 0,74%); p<0,001 - Mayor incidencia entre la población de origen hawaiano (1,69%; 1,13%; 2,82%) o de otras islas del pacífico (1,43%; 1,02%; 2,81%) respecto otros grupos.	Limitaciones: - Datos estimados a partir de bases de datos sanitarias (no datos clínicos de los ingresos, errores de codificación) - Cohorte de referencia no descrita. No se pueden estimar intervalos de confianza - Faltan datos de algunas variables (raza) - No se controlan factores sociales relacionados con la raza Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el bajo riesgo de ingreso por bronquiolitis en población residente en Hawai. Conflictos de intereses: no constan

Tablas de evidencia de Etiología, Perfil etiológico (VRS frente otros virus) y Patrones Clínicos Asociados:

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Adcock ⁵³ 1997 USA	Cohortes 3/5 (a,c,d)	<p>CI: 200 niños <24 meses ingresados por bronquiolitis; Enero 1995; Hospital infantil de 235 camas</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detección de VRS por EIA en laboratorio (Pathfinder System; Sanofi Pasteur) en 160 (los más jóvenes y graves). - A los 68 negativos para VRS se estudian por IFD un panel respiratorio con influenza, parainfluenza, adenovirus y VRS <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diferencias entre casos con y sin prueba rápida - Diferencia entre casos VRS+ vs VRS- - Coste relacionado con la prueba y beneficio en reducción de antibioticoterapia. 	<p>Resultados:</p> <p>160/200 analizados para VRS por EIA. De ellos 92 (58%) fueron positivos. Hubo 8 positivos para influenza, 4 VRs, 1 adenovirus y 1 adenovirus + parainfluenza tipo 3.</p> <p>Diferencia entre casos con vs sin prueba EIA para VRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad 3,4 meses vs 7,5 meses; p <0,001. - Frecuencia respiratoria 52 vs 40; p<0,001. - Oxigenoterapia: 41% vs 8%; p<0,001. <p>Comparación VRS+ vs VRS-:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raza blanca 92% vs 72%; p<0,001. - Frecuencia respiratoria: 60 vs 48; p= 0,007. - Oxigenoterapia: 50% vs 28% p=0,005 - Rx tórax patológica: 23% vs 51%; p=0,001 - Días de antibióticos mediana 2 vs 3 días; p=0,04 <p>- No se encontraron diferencias para edad, sexo, ingresos en UCI, temperatura, días de oxigenoterapia, leucocitos, estancia y antibioticoterapia parenteral.</p> <p>Estudio de costes (asumiendo 1000 ingresos por bronquiolitis, 60% de VRS+, 40% de antibioticoterapia, 3 días vs 2 días si VRS-, coste de la prueba 12,73 dólares, coste del antibiótico 13,36 dólares)</p> <ul style="list-style-type: none"> - EIA de VRS a todos: 25.556 dólares (\$) - EIA de VRS solo a los que se prescriba antibióticos: 17.918 \$ - No prueba, asumir 3 días de antibióticos: 16.032 \$ 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El estudio sólo permite describir los criterios que han podido inducir a solicitar el estudio microbiológico - El efecto del VRS+ se evalúa de forma no ciega. - No se evalúa el efecto de la antibioterapia. - No se realiza ajuste multivariante - No se describe el tipo de tratamiento antibiótico. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta escasa del impacto de la utilización de pruebas de diagnóstico rápido de infección VRS, reduciendo la duración de la antibioterapia. No es aplicable a estudio de costes ya que no se considera toda la información clínica de los pacientes ni se justifica el alto e innecesario uso de antibióticos en estos pacientes.</p> <p>Conflicto de intereses: no consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Andréoletti ⁵⁴ 2000 Francia	Cohortes 2/5 (b,d)	<p>CI: 84 niños con síntomas de bronquiolitis obstructiva (57 niños/ 27 niñas con edades medias de 6 y 9,8 meses) ingresados en Departamentos de Pediatría en cinco centros entre noviembre 1997 y febrero 1998.</p> <p>CE: niños con rinitis, rinitis crónica alérgica, infecciones del tracto respiratorio superior, otitis, patología genética o inmunosupresión crónica</p>	<p>Estudio etiológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspirados nasofaríngeos - Detección antígenos mediante IFD: VRS, Virus de la gripe, Virus Parainfluenza, Coronavirus - Amplificación de genoma por RT-PCR para picornavirus y adenovirus <p>Criterios de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estancia hospitalaria - Edad, sexo, factores predisponentes (datos no presentados). - Saturación de oxígeno (datos no presentados) 	<p>Etiología:</p> <p>Se detectó VRS como agente único en el 53,6% de los niños (45/84)</p> <p>Mediante PCR los Adenovirus se detectaron en el 13,1% (11/84), y con una PCR específica los Rinovirus en el 9,5% (8/84) y los Enterovirus en el 8,3% (7/84)</p> <p>La coinfección doble se documentó en el 21,4% de los niños (18/84) y en ellas se implicaron los agentes referidos.</p> <p>La combinación de las diferentes técnicas de detección vírica permitió la documentación de agentes en el 97,6% de los niños</p> <p>Diferencias clínicas de infección monoviral vs coinfección:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La duración de la estancia media no fue significativamente diferente entre niños con infección simple y aquellos con infección múltiple (6,22 vs 5,04 días respectivamente, p>0,05). - No presentan otros datos 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No criterios de selección de bronquiolitis ni descripción clínica de la muestra - Estudio circunscrito a un ámbito espaciotemporal - No presenta datos clínicos diferenciados según etiología <p>Importancia clínica: Evidencia indirecta sobre el perfil etiológico en un área geográfica y el escaso papel de los enterovirus y rinovirus. No se aporta información sobre la utilidad clínica de la identificación etiológica. No se aporta información que permita identificar un perfil clínico-etiológico</p> <p>Conflictos de intereses: no constan.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Boivin ⁵⁵ 2007 (Canadá)	Cohortes 3/5 (b,c,d)	CI: 116 niños (edad media 32 semanas) que han recibido al menos una dosis de palivizumab en la estación 2004-2005 (12% habían tenido bronquiolitis previas) Cinco grupos: - Prematuros <33 semanas (64,7%) - Prematuros 33-35 semanas (14,7%) con factores de riesgo - Enfermedad pulmonar (6%) - Cardiopatas (6%) - Otros (8,6%)	Estudio etiológico: - Aspirado nasofaríngeo - Cultivo vírico y PCR Multiplex: influenza, VRS y Metapneumovirus - Secuenciación del gen de la proteína de Fusión del VRS (once aislados) Otras variables: - Grupo de riesgo - Dosis de palivizumab y días desde la dosis Criterio de evaluación: - Consultas u Hospitalizaciones por infecciones respiratorias - Clínica (Fiebre)	Episodios detectados: 76 consultas y 14 ingresos. 36 bronquiolitis, de ellas 4 ingresaron Etiología: - Se detectó etiología vírica en el 36% de los episodios: 11 VRS, 8 parainfluenza, 5 Metapneumovirus, 2 virus de la gripe A, 1 virus de la gripe B - En las 36 bronquiolitis: 8 VRS (22,2%), 8 otros virus y 20 no virus; Las bronquiolitis ingresadas eran 1 por VRS, otra por otro virus y en 2 no se identificó virus. - Sólo se documentó una coinfección por Metapneumovirus y adenovirus - Las infecciones por VRS ocurrieron tras una media de 5,5 dosis de palivizumab y en un período medio de 14 días tras su administración Diferencias clínicas episodios por VRS vs otros virus vs sin virus identificado: - Fiebre: 9,1% vs 59,1% vs 31,6% (p=0,01) - No diferencias en tos ni sibilantes - Bronquiolitis: 73% vs 36% vs 35,1% (p=0,07) - IRA vías altas: 36% vs 77% vs 78,9% (p=0,05) - No datos comparativos para las bronquiolitis por separado	Limitaciones: - La profilaxis con palivizumab modifica el riesgo por lo que la representatividad de la muestra es dudosa. - Tamaño muestral pequeño - La documentación de etiología vírica en la serie es baja. Sugiere modificación del perfil etiológico o interferencia en su identificación. - Se circunscribe a una sola temporada - Carece de grupo control no tratado - No se presenta información clínica de las bronquiolitis Evidencia directa: Escasa evidencia indirecta sobre el riesgo de infección por VRS en niños tratados con palivizumab. Sugiere modificación del perfil etiológico de las bronquiolitis (22,2% por VRS). Conflictos de intereses: Estudio financiado por el laboratorio productor de palivizumab
Bouscambert-Duchamp ⁵⁶ 2005 Francia	Cohortes 2/5 (a,b)	CI: 94 niños (media de 6,6 meses) hospitalizados con diagnóstico clínico de bronquiolitis (no definida) Hospital de Reims (Francia) Septiembre 2001- Junio 2002.	Estudio etiológico: -Aspirado nasofaríngeo -Inmunofluorescencia directa: VRS, Virus gripales A y B, Virus parainfluenza, Adenovirus - Cultivo vírico - RT- PCR Multiplex: Metapneumovirus, Rinovirus, Enterovirus -Secuenciación del gen de la proteína F de Metapneumovirus y análisis filogenético Criterio de evaluación: Perfil etiológico, edad, estancia.	Etiología: Se detectó etiología vírica en el 72% de los niños incluidos El Metapneumovirus (9%) fue el tercer agente implicado, tras el VRS (51%) y Rinovirus (31%). Con menor frecuencia se documentaron Virus Parainfluenza tipo 3 (4,5%), Enterovirus no tipables (3%) y virus de la gripe A (1,5%). En el 33% de los casos se documentó infección mixta, en la que predominaron los Rinovirus (29/31, lo que supuso su implicación en el 94% de ellas). Diferencias clínicas: - Casos de Metapneumovirus: edad media 4,5 meses (rango 2 a 6 meses). No diferencias en estancia con otros virus. - No aporta más información clínica.	Limitaciones: - Muestra pequeña - Aportación débil en variables clínicas. No aporta criterios de definición de bronquiolitis. - Se centra en el diagnóstico molecular Importancia clínica: evidencia indirecta escasa sobre el papel del Metapneumovirus humano como causa de bronquiolitis en la temporada estudiada en niños atendidos en esta zona de Francia. Conflictos de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Brouard ⁵⁷ 2000 Francia	Cohortes 2/5 (b,d)	<p>CI: 202 lactantes con <2 años ingresados con un primer episodio de bronquiolitis (9 meses edad media).</p> <p>Dos servicios de Pediatría General. Hospital Universitario de Caen.</p> <p>Invierno 1996-1997.</p>	<p>Estudio etiológico:</p> <p>Estudio de aspirados nasofaríngeos y heces en las primeras 24 horas de ingreso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inmunofluorescencia directa - Cultivo vírico em MRC-5 y NCI-H292 - PCR viral para VRS, Adenovirus, Parainfluenza A y Rinovirus - Test de aglutinación para Rotavirus <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad, raza, sexo, guardería, nivel económico, comorbilidad, prematuridad, lactancia materna, sibilantes, eczema, hermanos, asma paternal, tratamiento, recaídas - RX tórax, test de Silverman, estancia, oxigenoterapia 	<p>Etiología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De 202 niños, 176 presentaron infección vírica. De ellos 112 (60%) estuvieron infectados por un solo virus y 55 (27%) presentaron coinfección. En total VRS en 136 (56,9%) - Único virus: VRS 74% (90 niños; 44,5% del total), Rinovirus (13%), Adenovirus (5%), Virus Parainfluenza A (4%) y Virus de la Gripe A (4%). - Coinfecciones: VRS (46/55), Adenovirus (27/55), Rinovirus (11/55), Virus Parainfluenza (11/55) y Virus de la Gripe A (11/55) - La prevalencia global de infección por Rotavirus fue del 20%; no se asoció a la existencia de aislamientos víricos en muestras respiratorias (35 Rotavirus/176 Virus Respiratorios vs. 5 Rotavirus/26 No infectados con virus respiratorios) <p>Diferencias clínicas infección monoviral vs coinfección:</p> <p>No hay diferencias significativas entre niños con infección respiratoria monoviral y coinfección para:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad: 6 meses vs 6 meses - Peso: 7,6 Kg vs 7,3 Kg - Patología Neonatal: 21% vs 16% - Atopia personal o familiar: 21% vs 16% - Temperatura: 37,5° C vs 37,7° C - Test de Silverman: 2 vs 1 - Dependencia de oxígeno >6 horas: 14% vs 13% - Alteración Radiológica: 69% vs 56% 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La cohorte no parece representativa de la población - Periodo de estudio de un único invierno, que puede presentar diferencias con otras temporadas - Puede no ser representativo de los virus circulantes en otras latitudes geográficas - La evaluación de variables clínicas no parece robusta. <p>Importancia Clínica: evidencia indirecta del perfil etiológico de la bronquiolitis en un entorno geográfico y temporal. Inexistencia de un perfil clínico propio de la coinfección vírica</p> <p>Conflictos de intereses: no constan.</p>
Campanini ⁵⁸ 2007 Italia	Cohortes 1/5 (d)	<p>CI: 253 lactantes <1 año ingresados con IRA alta o baja por VRS (IFD, cultivo o PCR) 2005</p>	<p>Pruebas evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aspirado nasofaríngeo al ingreso y alta para IFD, cultivo viral y PCR de VRS y otros virus respiratorios - Cuantificación de RNA de VRS (carga viral) <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subgrupos de VRS (A o B) - Papel etiológico según la carga viral - Coinfecciones 	<p>De 253 lactantes 186 fueron positivos para virus (74%). De ellos 24% VRS (19,3% del total), 23% rinovirus (16,6%), 7% Coronavirus (5,1%), 5% metaneumovirus (3,5%), 5% Parainfluenzavirus (3,5%), 4% Influenzavirus (2,7%), 4% Adenovirus (2,7%), 6% infecciones secuenciales (4,7%), 10% coinfecciones (7,5%) y 10% coinfecciones secuenciales (7,5%).</p> <p>Papel etiológico identificado por carga viral:</p> <p>49 lactantes tenía infección única por VRS (incremento de carga viral o carga viral alta con clínica). 14 tuvieron coinfección o infección secuencial en el plazo de un mes, aunque la carga viral permitió identificar el papel etiológico.</p> <p>En total VRS identificado papel etiológico en 24,9%</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se describe los criterios de selección de muestras - Se desconocen los casos de bronquiolitis y la clínica de los pacientes - No ofrece información de rentabilidad clínica de la determinación de la carga viral. <p>Importancia clínica: poca utilidad clínica práctica de la determinación de la carga viral de VRS.</p> <p>Conflicto de intereses: no consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Corseello ⁵⁹ 2008 Italia	Cohortes prospectivo 3/5 (b,c,d)	CI: 164 lactantes <2 años (68 niños y 96 niñas) ingresados por IRA baja Hospital Pediátrico de Palermo 1/10/2005-30/04/2006	Variables evaluadas: - Características demográficas, duración de los síntomas, patología previa, exposición humo de tabaco, nº de niños convivientes, lactancia materna, consultas y hospitalizaciones previas, vacunación antigripal, profilaxis palivizumab, medicaciones antivirales. - Inmunofluorescencia para Influenza A-B, adenovirus, parainfluenza 1,2,3 y VRS, cultivo y enzimo análisis Criterio de evaluación: - VRS+ vs VRS- - Motivos de hospitalización, necesidad de UCI, suplementos de O2, fluidoterapia, hemograma, cultivos, radiología, evolución durante ingreso y diagnósticos al alta	Porcentaje de VRS+ (global 40,9%) por meses: Oct (0), Nov (0), Dic (0%), Ene (13%), Feb (45%), Mar (54%), Abr (64%) Diagnósticos: 101 (61,6%) bronquiolitis, 45 (44,4%) VRS +; 15 (9,1%) neumonía, 6 (40%) VRS +; 48 (29,3%) bronquitis disneizante, 16 (33,3%) VRS +. Comparación VRS (+) vs VRS (-): - Niñas: 38,5% vs 61,5 (p=0,025) - Edad de ingreso >6 meses: 24% vs 76% (p=0,001) - Edad gestacional >36 semanas: 41,3% vs 58,7% (p=0,037) - Peso al nacimiento > 2.500 grs: 41% vs 59% (p=0,038) - Hospitalizaciones previas por infecciones de vías respiratorias bajas: 19,4% vs 80,6% (p=0,0001) - Fumadores en domicilio: 40,4% vs 59,6% (p=0,044) - Lactancia materna: 34,4% vs 65,6% (p=0,012) - Días de hospitalización: 7,25 vs 5,8 (p= 0,061) - Ingreso UCI: 10 vs 0 Factores de riesgo para infección por VRS. Análisis multivariante - No hospitalizaciones previas (OR: 2,90; 1,11 a 7,57) - Ausencia o corta duración de lactancia materna (OR: 7,66 0,91 a 64,42) - Ausencia de Oxigenoterapia previa (OR: 0,19; 0,08 a 0,43)	Limitaciones: - La muestra no permite valorar diferencias de etiología por centros o áreas, siendo sólo válida para un análisis conjunto - No se analizan por separado las bronquiolitis, el estudio incluye muchas neumonías y bronquitis disneizantes - No control de covariables de interés como asistencia a guardería, situación socio-familiar o antecedentes atópicos familiares Importancia clínica: evidencia indirecta de mayor porcentaje de VRS+ en lactantes menores de tres meses. La ausencia de hospitalizaciones previas y la ausencia o corta duración de la lactancia materna se asocian a IRA baja por VRS Conflictos de intereses: no constan
Cosnes-Lambe ⁶⁰ 2007 Francia	Cohorte 3/5 (b,c,d)	CI: 126 niños de < 4 meses (edad media 59 días) ingresados con diagnóstico clínico de bronquiolitis o IRA en un hospital pediátrico de París (Francia) Entre Noviembre-2005 y Marzo-2006	Estudio etiológico: 120 evaluables por disponer de aspirados nasofaríngeos (68 varones, 52 mujeres) -Inmunofluorescencia, Cultivo celular (A549 y HUH7) y RT-PCR Criterio de evaluación: -Categorización en grupos en función de la positividad a <i>Bordetella pertussis</i> - Coinfección - Clínica	Etiología: En 90 niños infección VRS+: <i>Bordetella pertussis</i> positivo en 14/90 (16%) Los casos con VRS+ tenían síntomas típicos de bronquiolitis En 30 niños VRS-: <i>B pertussis</i> en 5/30 (20%). Diferencias clínicas: - Sintomatología clínica similar en niños con infección por VRS independientemente de existir coinfección por <i>B pertussis</i> - En las 48 horas tras la admisión sólo los paroxismos de tos (71% vs 36%, p=0,02) y el vómito (57% vs 25%, p=0,02) fueron más frecuentes en los coinfectados.	Limitaciones: - Se incluyen casos de IRA sin bronquiolitis. No hay criterios definidos de bronquiolitis - No se han detectado criterios clínicos que permitan predecir de forma válida la coinfección VRS- <i>B pertussis</i> - Estudio realizado en una sola temporada Importancia clínica: Evidencia indirecta que indica que la coinfección por VRS y <i>Bordetella pertussis</i> es frecuente aún en países con alta tasa de vacunación frente a tos ferina. Perfil clínico de los coinfectados con mayor frecuencia de tos paroxística y vómitos Conflictos de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Durani ⁶¹ 2008 USA	Cohortes prospectivo 3/5 (d,e)	<p>CI: 197 niños <36 meses con enfermedad respiratoria, con sospecha de infección VRS a criterio de médico de Urgencias, entre enero y febrero 2002, en un hospital pediátrico terciario</p> <p>Todos con test rápido VRS; si test negativo, cultivo viral</p> <p>CI: no constan</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Demografía, Hª clínica, examen físico y valoración YOS - Clínica: fiebre, rinorrea, tos, dificultad respiratoria, apnea, vómitos, diarrea, menor ingesta oral e hipoactividad - Examen físico: signos vitales triaje, rinitis, estridor, ronquido, aleteo nasal, retracciones, sibilancias, crepitantes, rash, conjuntivitis, faringitis, adenopatía cervical y otitis media - Test Ag rápido VRS en laboratorio por EIA: Directigen - Cultivo viral en hisopado nasal en varios tipos de células durante 28 días, y observación efecto citopático <p>Criterio evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Modelo de predicción clínica que identifique casos de VRS 	<p>Edad media 5 meses, rango hasta 31 meses, varones 57% VRS+ por test rápido o cultivo 126 (64%)</p> <p>Otros virus 41 (21%): influenza A 33 (17%), y otros virus (adenovirus, rinovirus, CMV) 8 (4%)</p> <p>Modelo predictivo de VRS+ (regresión logística)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tos ORa 0,2 (0,06 a 0,4); Sibilancias ORa 4,3 (1, 7 a 10,7) y retracciones ORa 3,6 (1,4 a 9,2) - Validez del modelo predictivo: Se 80% (71 a 87%), Es 68% (54 a 79%), VPP 82% (74 a 89%), VPN 66% (52 a 77%), CP+ + 2,5 (1,8 a 3,7); Área bajo curva ROC: 0,66 (0,56 a 0,74) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En análisis de regresión se eliminaron datos de 33 (17%) pacientes por incompletos: 23 (18%) en grupo VRS+ y 10 (14%) en grupo VRS- - No criterios de inclusión: inclusión de pacientes a discreción del médico Urgencias, no basado en criterios unificados (sesgo de selección). Muestra podría no representar las bronquiolitis - Cultivos virales no incluyeron metapneumovirus <p>Importancia Clínica: evidencia indirecta de que la combinación de tos, sibilancias y retracciones predice con una sensibilidad del 80% infección VRS en lactantes y niños pequeños durante la estación invernal. No obstante no se valora la utilidad de la predicción sobre el manejo del paciente.</p> <p>Conflicto de interés: no constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
García García ⁶² 2007 España	Transversal 3/5 (a,b,c)	CI: 301 niños (304 muestras) <14 años ingresados por IRA Hospital Severo Ochoa de Leganés (Madrid) Octubre 2004- Junio 2005	Estudio etiológico: - Aspirado Nasofaríngeo con RT-PCR para VRS-A y B, adenovirus, influenza A, B y C, parainfluenza 1, 2, 3 y 4 y rinovirus - Dos RT-PCR para Metapneumovirus (MPV) - PCR para Bocavirus Criterio de evaluación: - Diagnóstico (Bronquiolitis según criterios McConochie; sibilantes recurrentes) - Edad, clínica, pruebas complementarias, estancia, antecedentes de riesgo	Etiología. En el 76,3% de las muestras analizadas se documentó la presencia de algún virus (232/304); Por orden de frecuencia los agentes fueron: VRS (30%), Rinovirus (25%) y Bocavirus (17,1%) El 71,1% de los casos con bocavirus tenían coinfecciones (39/52) Clínica de los casos con bocavirus: - El 50% eran menores de 13,6 meses - Los diagnósticos más frecuentes fueron: sibilancias recurrentes (55,8%), bronquiolitis (21,2%) y neumonía (15,4%) - La clínica de los casos con coinfecciones fueron similares a las infecciones simples (mayor presencia de hipoxia con diferencia no significativo; error en el resumen del trabajo).	Limitaciones: - Se incluyen casos sin bronquiolitis y niños mayores de 2 años - Muestra escasa y limitada - No se compara el espectro clínico de los casos con o sin bocavirus. Importancia clínica: evidencia indirecta del papel del bocavirus como agente etiológico de IRA. Los datos no permiten estimar el porcentaje de bronquiolitis asociadas a bocavirus. Conflictos de intereses: no constan.
García García ⁶³ 2004 España	Transversal 3/5 (a,b,c)	CI: 200 lactantes <2 años hospitalizados por enfermedad respiratoria aguda. Hospital Severo Ochoa de Leganés (Madrid) Septiembre 2002- Junio 2003	Estudio etiológico: - Aspirado Nasofaríngeo con IFD para virus respiratorios y PCR (VRS; influenza, parainfluenza y adenovirus) y PCR para Metapneumovirus (amplificando gen de proteína Matriz y gen de la Polimerasa) Criterio de evaluación: - Diagnóstico (Bronquiolitis según criterios McConochie; sibilantes recurrentes) - Edad, clínica, pruebas complementarias, estancia, antecedentes de riesgo	Etiología: Las prevalencias de agentes implicados fueron: VRS (36,5%), Adenovirus (14%), metapneumovirus (9%) y virus de la gripe (5,5%). El 35% fueron negativos. Las coinfecciones de Metapneumovirus y otro virus se documentaron en el 33,3% de los pacientes infectados (6/18). Clínica: - Los casos con Metapneumovirus tenían edad media de 6,7 meses (DE 6,1), y el 72 % eran varones; Fueron bronquiolitis 7/18 (38,8%) y sibilantes recurrentes 10/18 (55,5%) - No se comparó la clínica de los casos con o sin Metapneumovirus	Limitaciones: - Se incluyen casos sin bronquiolitis - Muestra escasa y limitada - No se compara el espectro clínico de los casos con o sin Metapneumovirus. Importancia clínica: evidencia indirecta del papel del Metapneumovirus como agente etiológico de IRA en general. Los datos no permiten estimar el porcentaje de bronquiolitis asociadas a MPVh. Conflictos de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
García-García ⁶⁴ 2006 España	Cohortes 3/5 (a, c, d)	<p>CI: 749 niños < 2 años ingresados en un hospital de forma consecutiva con infección respiratoria aguda.</p> <p>Hospital Severo Ochoa de Leganés (España)</p> <p>Período 2000-2003</p> <p>CE: Fibrosis quística.</p>	<p>Estudio etiológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspirados nasofaríngeos con detección de antígeno mediante IFD y detección de ácidos nucleicos por "nested RT-PCR" (PCR anidada con retrotranscripción) para VRS, influenza A, B and C, parainfluenza, adenovirus y Metapneumovirus (MPVh) <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparación MPV con VRS - Diagnóstico (Bronquiolitis según criterios McConochie; sibilantes recurrentes) - Edad, clínica, pruebas complementarias, estancia, antecedentes de riesgo 	<p>Etiología:</p> <p>Se incluyeron 748 niños. De ellos en 494 se documentó algún virus. Por orden de frecuencia éstos fueron: VRS (76,1%), Metapneumovirus (14%), adenovirus (12%), virus de la Gripe (5%), enterovirus (2%) y virus parainfluenza (1%).</p> <p>En el 11,5 % de los casos se documentaron coinfecciones.</p> <p>El pico de ocurrencia de Metapneumovirus se situó en el mes de marzo (44,3%), seguido de febrero (30%) y de abril (11%).</p> <p>Diferencias clínicas (MPVh vs VRS):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infecciones por un único virus: MPV 51 casos, VRS 88 casos. - Menor prevalencia de bronquiolitis en el grupo con MPV (45,1% vs 71,6%) y mayor de sibilantes recurrentes (52,9% vs 23,9%); p=0,001; OR 0,47 (0,30 a 0,73) - No había diferencias significativas en otras variables clínicas (edad, sexo, prematuridad, hipoxia, RX tórax, estancia o antibioterapia). 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incluyen casos sin bronquiolitis. - Probable sesgo de selección por incluir sólo casos ingresados. - Valoración de resultados no ciega - No control multivariante de diferencias - No aportan análisis diferenciado de casos con bronquiolitis. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta del papel del Metapneumovirus como segundo agente implicado en en IRA. Más prevalente en Febrero-abril, con pico en marzo. Los datos no permiten estimar el porcentaje de bronquiolitis asociadas a MPVh.</p> <p>Conflictos de intereses: no constan.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
García-García ⁶⁵ 2006 España	Cohortes 3/5 (a, c, d)	<p>CI: 1322 niños < 2 años ingresados en un hospital de forma consecutiva con IRA.</p> <p>Hospital Severo Ochoa de Leganés (España)</p> <p>Desde Octubre 2000 hasta Junio de 2005.</p> <p>* Extensión de estudio de García García 2006</p> <p>CE: Fibrosis quística.</p>	<p>Estudio etiológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspirados nasofaríngeos con detección de antígeno mediante IF y detección de ácidos nucleicos por "nested RT-PCR" (PCR anidada con retrotranscripción) para VRS, influenza A, B and C, adenovirus - Dos RT-PCR para Metapneumovirus (MPV) con análisis filogenético - En los 2 últimos años RT-PCR para parainfluenza, coronavirus, enterovirus y rinovirus <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparación MPV con VRS - Diagnóstico (Bronquiolitis según criterios McConochie; sibilantes recurrentes) - Edad, clínica, pruebas complementarias, estancia, antecedentes de riesgo 	<p>Etiología:</p> <p>Se incluyeron 1322 niños. De ellos en el 70,5% se documentó algún virus; Por orden de frecuencia fueron: VRS (64,2%), Metapneumovirus (11%), Adenovirus (11%), Virus de la Gripe (5%), Virus Parainfluenza (3%).</p> <p>En el período 2003-2005 la infección por Rinovirus supuso el 23%.</p> <p>El Metapneumovirus se documentó en coinfecciones en el 29,7% de los casos.</p> <p>Diferencias clínicas:</p> <p>No diferencias entre casos con infección por MPV aislada o en coinfección.</p> <p>Comparación casos con MPV (71) vs VRS (88):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad menor de 6 meses menos frecuente en los casos por MPV (45,1% vs 61,4%) (p=0,001); OR 0,69 (0,49 a 0,98) - Menor prevalencia de bronquiolitis en el grupo con MPV (46,5% vs 71,6%) y mayor de sibilantes recurrentes (49,2% vs 23,9%); p=0,001; OR 0,55 (0,39 a 0,77) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incluyen casos sin bronquiolitis. - Probable sesgo de selección por incluir sólo casos ingresados. - Valoración de resultados no ciega - No control multivariante de diferencias - No aportan análisis diferenciado de casos con bronquiolitis. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta del papel del Metapneumovirus como segundo agente implicado en en IRA. El Metapneumovirus es menos prevalente en edades tempranas (< 6 meses). Los datos no permiten estimar el porcentaje de bronquiolitis asociadas a MPVh.</p> <p>Conflictos de intereses: no constan.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Garofalo ⁶⁶ 2005 USA	Casos y controles 3/5 (a,b,c)	CI: 109 niños <18 meses atendidos en consultas, servicios de urgencias y hospitalización de un Hospital Maternoinfantil por IRA alta, bronquiolitis (sibilantes o hiperinsuflación en la RX tórax) con o sin hipoxia (SatO ₂ ≤95%) por VRS o influenza Invierno 2003-2004. Buffalo (Nueva York, USA) CE: enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía o enfermedad asociada a inmunodepresión.	Variables evaluadas: Estudio de secreciones nasofaríngeas: - Determinación de citoquinas y mediadores: proteína 1 alfa inflamatoria de macrófago (MIP1alfa), proteína quimiotáctica de monocito (MCP-1) y RANTES - IFD de virus de la Gripe A y VRS Criterio de evaluación: - Asociación entre diagnóstico y edad, sexo, raza, antecedentes, clínica (frecuencia respiratoria, SatO ₂), etiología y citoquinas	Etiología: Distribución de casos de gripe (64) y VRS (33) por diagnósticos (IRA alta / Bronquiolitis no hipóxica / Bronquiolitis hipóxica): Gripe: 49 / 13 / 15; VRS: 3 / 16 / 14; Diferencias clínicas: - En los pacientes con gripe mayor edad en los casos con bronquiolitis hipóxica con respecto a las IRA (9 vs 4,3 m; p=0,013) - En los pacientes con VRS no se evidencia variaciones en cuanto a la edad en función del diagnóstico. - Tanto en los casos de gripe como de VRS se encuentran concentraciones de MIP-1alfa significativamente más elevadas en niños con bronquiolitis hipóxica que en los demás. - La cantidad de citoquinas tipo MIP1alfa es mayor en pacientes con virus gripal A que en aquellos con VRS (2,65 vs 2,29; p=0,0026). - Correlación inversa significativa entre SatO ₂ y concentración de MIP1alfa	Limitaciones: - El estudio analiza una muestra seleccionada de pacientes que no permiten un análisis epidemiológico de etiología o clínica. - Análisis múltiples para tan escaso tamaño muestral - No control multivariante Importancia clínica: el estudio no aporta información sobre perfil etiológico de bronquiolitis. Evidencia indirecta sobre el patrón de respuesta en citoquinas con elevación de MIP-1alfa y MIP-1 en los infectados por virus de la gripe frente a los que se infectan por VRS. Sugiere la importancia de la respuesta del huésped. Conflictos de intereses: no constan.
Greensill ⁶⁷ 2003 Reino Unido	Serie de casos 1/5 (c)	CI: 30 niños (edad: 3-48 semanas) con bronquiolitis grave (ingresados e intubados) por VRS (detección de antígeno) Período 2000-2001 en Liverpool (Reino Unido)	Variables evaluadas: - Aspirado nasofaríngeo (Ag de VRS) - Lavado broncoalveolar a través del tubo endotraqueal: RT-PCR para Metapneumovirus amplificando genes de la nucleoproteína, proteína Matriz y proteína de Fusión Criterio de evaluación: - Coinfección	Etiología: -El 70% de los niños estaban coinfectados por Metapneumovirus y por VRS -Estudio mediante secuenciación de las cepas aisladas de Metapneumovirus: construcción de un árbol filogenético.	Limitaciones: - No criterios de inclusión claros ni definición de bronquiolitis - Tamaño muestral pequeño - No aporta información clínico-epidemiológica - El diseño no permite estimar el papel de la coinfección con Metapneumovirus Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de la existencia de coinfección por Metapneumovirus en niños con bronquiolitis grave por VRS Conflictos de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Jacques ⁶⁸ 2006 Francia	Cohortes 3/5 (b,c,d)	<p>CI: 192 niños (edad <36 meses) hospitalizados por bronquiolitis (signos clínicos, síntomas <3 días)</p> <p>Septiembre 2001 a junio 2002 en un Hospital Universitario</p> <p>CE: fibrosis quística, displasia broncopulmonar, cardiopatía, rinitis, rinitis alérgica, otitis o inmunodepresión</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspirado nasofaríngeo: detección de antígenos víricos por IF (VRS A y B, influenza, parainfluenza y adenovirus) - Cultivo celular - RT-PCR para Metapneumovirus y Picornavirus <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diferencias por edad, estancia y estación 	<p>Etiología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se documentó algún virus en el 74,5%: por orden de frecuencia fueron: VRS (30%), Rinovirus (21%), Enterovirus (9%) Virus de la gripe A (6%) y Metapneumovirus (4%). - Las coinfecciones se documentaron en el 21% de los niños, en la mayoría implicados los rinovirus. - Los picornavirus (Rinovirus y Enterovirus) se encontraron más frecuentemente como agentes únicos que en coinfección (30% vs 13%, p<0.001) <p>Diferencias clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los enterovirus se documentan más en los niños mayores de seis meses (p<0,05), mientras que los rinovirus no muestran predilección etaria. - No diferencias en estancia hospitalaria. 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muestra restringida a una estación y entorno geográfico - No aporta información clínica de interés <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el papel de los picornavirus (Rinovirus y Enterovirus) como agentes implicados en bronquiolitis hospitalizadas y la prevalencia de coinfecciones.</p> <p>Conflictos de intereses: no constan.</p>
Korppi ⁶⁹ 2004 Finlandia	Cohortes retrospectivo 3/5 (b,c,d)	<p>CI: 100 niños (1-23 meses), ingresados por bronquiolitis (sibilantes, distres y síntomas de IRA) incluidos en un ensayo clínico</p> <p>Período: 1992-1993</p> <p>Departamentos de Pediatría del Hospital Universitario de Kuopio</p> <p>Selección de casos por rinovirus (26) o VRS (24)</p> <p>CE: Casos sin muestra disponible para estudio de rinovirus y coinfecciones</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En el ingreso: aspirado nasofaríngeo: detección de antígenos víricos mediante IF + estudio serológico frente a siete virus mediante Reacción de Fijación de Complemento - Alícuota congelada para estudio posterior: Año 2000: RT_PCR para Rinovirus (n=81muestras) Año 2002: RT-PCR para VRS (n= 61 muestras) <p>- Escala de síntomas RDAI (RACS)</p> <p>- Edad, sexo, eosinofilia, IgE total, dermatitis atópica</p> <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparación de casos por Rinovirus y VRS Adecuado seguimiento. 	<p>Selección de casos por rinovirus (26) o VRS (24)</p> <p>Diferencias clínicas rinovirus vs VRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los niños con infección por rinovirus presentaron mas edad que aquellos con infección por VRS (13meses, vs 5 meses, p<0,001). - Clínicamente en los infectados por rinovirus se documentó de forma significativa más frecuencia de dermatitis atópica (OR: 16,7; 2,22 a 100) y eosinofilia (OR: 2,22; 1,04 a 50). - Los valores de saturación de oxígeno fueron más altos en los infectados por rinovirus (mediana 95% vs 92%; p=0,001), pero la frecuencia cardiaca más alta (mediana 161 vs 146; p=0,027) - No se encontraron diferencias en la escala de gravedad RDAI. 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No constan criterios de inclusión en la publicación. En el ensayo clínico original se describen los criterios de inclusión referidos a bronquiolitis - Selección sesgada de pacientes con pérdidas. - Realización de métodos de diagnóstico virológico de forma diferida (muestras congeladas de 7 a 10 años). - Tamaño muestral pequeño (insuficiente potencia). Limita los ajustes multivariantes empleados <p>Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de la posible existencia de diferencias entre las bronquiolitis por VRS y rinovirus (mayor edad, más dermatitis atópica y eosinofilia y mayor SatO2). Diferencias poco valorables por escasa muestra.</p> <p>Conflictos de intereses: no constan.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Manoha ⁷⁰ 2007 Francia	Cohorte 4/5 (b,c,d,e)	CI: 931 niños <3 años con síntomas respiratorios atendidos en un servicio de urgencias Diciembre 2002-abril 2003 (1ª temporada) y mayo 2003 a abril 2004 (2ª) en Complejo Hospitalario Universitario de Dijon (Francia) CE: coinfecciones	Variables evaluadas: - Aspirados nasales con detección antígenos para VRS, influenza y parainfluenza (IF) y RT-PCR para Metapneumovirus y rinovirus - Cuestionario clínico aplicado a todos los de la 1ª temporada y sólo a los positivos de la 2ª Criterio de evaluación: - Diferencias clínicas por etiología	Etiología - El Metapneumovirus se detectó en el 6% de los niños (10,3% en el primer invierno y 3,3% en el segundo). Circulan dos genotipos, siendo el más prevalente el A - El VRS se detectó en el 28,5% de los casos - Los Rinovirus en el 18,3% Diferencias clínicas (Metapneumovirus vs VRS vs rinovirus): - Diferencias en la frecuencia de tos (66,7% vs 73,1% vs 48,2%; p<0,001) y problemas de alimentación (39,2% vs 55,9% vs 36,7%; p=0,001) - No diferencias en porcentaje de bronquiolitis (51% vs 52,1% vs 51,8%), pero sí de diagnóstico de asma (11,8% vs 3,4% vs 12,9%; p<0.001) - Diferencia en el riesgo de ingreso: 47,1% vs 67,2% vs 66,2% (p<0,05)	Limitaciones: - Incluyen casos sin bronquiolitis - Falta definición de diagnósticos clínicos, especialmente del diagnóstico de asma - Exclusión de coinfecciones - Procedimientos de selección no especificados (no se menciona la población de estudio). Probable selección en función de la disponibilidad de muestra respiratoria - Temporadas desiguales. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la asociación entre infección por Metapneumovirus y rinovirus y diagnóstico de asma, así como entre infección por VRS y diagnóstico de bronquiolitis. Menor riesgo de ingreso en los casos de Metapneumovirus, probablemente asociado a los diagnósticos. Conflictos de intereses: no constan.
Mansbach ⁷¹ 2008 USA	Cohorte Multicéntrico 4/5 (a,b,c,d)	CI: 277 niños con < 2 años con bronquiolitis (6,3 meses edad media), definida por criterios AAP 2006. 14 Servicios Urgencias de 10 estados CE: diagnóstico final de neumonía u otro diagnóstico primario; No excluidos: antecedentes de sibilantes 2-3 semanas entre Dic-Mar 2005-2006 USA	Estudio etiológico: - Exudados nasofaríngeos congelados: PCR viral para virus respiratorios (VRS, metapneumovirus [MPVh], rinovirus, influenza A y B) Criterio de evaluación: - Entrevista clínica en urgencias y telefónica a las 2 semanas: edad, raza, sexo, guardería, nivel económico, comorbilidad, prematuridad, lactancia materna, sibilantes, eczema, hermanos, asma paternal, tratamiento, recaídas	Etiología: De 277 niños, 155 (56%) fueron positivos sólo para VRS; 27 (10%) para rinovirus; 19 (7%) para metapneumovirus; 11 (4%) para influenza A; 25 (9%) virus múltiples; y 40 (14%) fueron negativas para virus. Si se combinan infecciones simples y múltiples: en 176/277 (64%) estaba involucrado el VRS; en 44/277 (16%) rinovirus; 26 (9%) metapneumovirus; 17 (6%) influenza A y ninguno influenza B. Diferencias clínicas VRS vs rinovirus: - Menor mediana de edad (meses): 4,9 vs 7,5 (p=0,04) - Menos prevalente en afroamericanos (19% vs 62%, p<0,001) - Menor comorbilidad: 12% vs 33% (p=0,03) - Menos antecedentes de sibilantes (23% vs 52%, p<0,01) - Inicio síntomas <24h: 7% vs 33% (p=0,006) - Más mediana duración síntomas (días): 8 vs 3 (p=0,07) - Menor uso de corticoides (16% vs 35%, p=0,01). OR ajustado por edad, sexo, raza, comorbilidad, antecedentes de sibilantes y presencia de sibilantes: 3,5 (1,5 a 8,2)	Limitaciones: - Muestra probablemente sesgada: en cada hospital el corto periodo de reclutamiento (2-3 semanas) puede no ser representativo de los virus circulantes en cada área geográfica - Historia y algunas características clínicas (sibilantes y atopia) de los niños dependían de entrevistas a los padres - No control de covariables de interés (lactancia materna, asma familiar o tabaquismo) - Heterogeneidad de la muestra no permite valorar de forma válida la relación entre etiología viral y formas clínicas en primeros episodios de sibilancias Importancia clínica: evidencia indirecta de que el VRS es responsable de los 2/3 de casos de bronquiolitis en niños < 2 años atendidos en urgencias y rinovirus es el segundo responsable (1 de cada 6 casos). Rinovirus presenta un patrón clínico que semeja a la exacerbación asmática en el niño mayor Conflictos de intereses: no declarados

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Martínez-Baylach ⁷² 2004 España	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,b,d)	CI: 229 niños <1 año con bronquiolitis en el servicio urgencias. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Dic-Ene 2001 a 2002	Estudio etiológico: Exudados nasofaríngeos sólo en 165 de 229 - Detección antígenos IFD: VRS, adenovirus, influenza A y B, parainfluenza - Inmunocromatografía: VRS - Cultivos virales Criterio de evaluación: - Datos epidemiológicos (edad, sexo, factores predisponentes) - Datos clínicos, exploratorios y analíticos	Etiología: Sólo se estudió en 165 de los 229. - El diagnóstico viral se obtuvo en el 80% de los estudiados (132/165). De 165 niños, 110 (67%) fueron positivos para VRS; 11 (6,6%) para influenza A; 3 (1,8%) para adenovirus. - No diferencias etiológicas significativas entre 3 grupos de edad (0-4 meses; 4-8 meses y 8-12 meses): El VRS predomina en los tres, pero su porcentaje disminuye con la edad del niño (73% en < 4 meses, 68% y 48%, respectivamente) y por el contrario la gripe aumenta con la edad (6%, 11% y 15%, respectivamente). Patrón clínico: Sobre el total de muestra (229 niños) - No análisis de diferencias por grupos etiológicos - Análisis de factores de ingreso/complicaciones en tabla de factores pronósticos de gravedad.	Limitaciones: - Estudio retrospectivo - No valora diferencias clínicas por etiología - Sólo se realizó determinación viral al 72% de la muestra Importancia clínica: evidencia indirecta de que el VRS disminuye su frecuencia a medida que aumenta la edad del niño, a la vez que aumenta la del virus de la gripe. Conflictos de intereses: no declarados
McNamara ⁷³ 2007 Reino Unido	Cohortes retrospectivo 3/5 (b,c,d)	CI: 45 niños con bronquiolitis grave por VRS (enzimoinmuno-fluorescencia, ELFA, BioMérieux) en las primeras 48h de ventilación mecánica, con lavados broncoalveolares disponibles, de una cohorte de 2000-2002 en Liverpool (Reino Unido)	Estudio etiológico: Lavados broncoalveolares - PCR viral para MPVh Criterio de evaluación: - Demográficos (edad, sexo, peso al nacer, edad gestacional, atopia y tabaquismo) - Clínica al ingreso (catarro, frecuencia respiratoria, tos, apnea, vómitos, inapetencia y duración de síntomas antes de la intubación) - Clínica en UCI (mortalidad, intubados con apnea, SatO ₂ , días de intubación) - Analítica (bioquímica y celularidad) de los LBA	Etiología: - En 31/45 niños (68%) con bronquiolitis por VRS se detectó metapneumovirus (MPVh) Diferencias clínicas VRS+/MPVh+ y VRS+/MPVh- - Mediana edad VRS+/MPVh+ 5 semanas vs VRS+/MPVh- 7 semanas - No diferencias demográficas, ni en síntomas previos al ingreso, ni en datos intra-UCI, excepto mayor tiempo en días entre inicio síntomas y tiempo de intubación en el grupo con coinfección (5,9 vs 4,6, p<0,05) - No diferencias en el examen de citoquinas y celularidad en los LBA de los dos grupos	Limitaciones: - PCR sobre LBAs de cohorte de 2000-2002 y sólo de dos virus implicados (no se estudió resto de virus) - Variaciones estacionales no controladas (los mismos autores reconocen tasas muy inferiores de coinfección en años posteriores, en torno al 5-10% de los ingresados en UCI) Importancia clínica: evidencia indirecta de que las tasas de coinfección por MPVh en bronquiolitis graves por VRS, fluctúan de año en año, lo que impide sacar conclusiones. Escaso tamaño muestral para detectar diferencias clínicas Conflictos de intereses: Declarados

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Myers ⁷⁴ 2008 Suiza	Transversal 2/5 (a,c)	Nasofaríngeos de 77 niños hospitalizados por bronquiolitis aguda en hospital terciario Sólo se incluyeron 41 en los que se detectó VRS por cultivo viral (edad media 4 meses). Ginebra (Suiza)	Prueba evaluada: - Detección antígeno por Becton Dickinson DIRECTIGEN VRS en las primeras 12 h del ingreso - Cultivo viral y PCR VRS - Repite el día 3, si detección antígeno negativa se levanta aislamiento y si positiva se repite cada 48h hasta que sea negativo o hasta que el niño es dado de alta Criterio de evaluación: - Día de negativización del cultivo Ppre 49%	Entre los casos con cultivo para VRS + (41): La PCR detectó VRS-A en 25/41 (61%), VRS-B en 12/41 (29,3%), VRS-A y B en 2/41 (4,8%) y negativa en otros dos. Porcentaje de negativos adicionales en seguimiento Día 3: Cultivo 51,2% vs DIRECTIGEN 56,1% Día 5: Cultivo 26,8% vs DIRECTIGEN 31,7% Día 7: Cultivo 2,4% vs DIRECTIGEN 2,4% CV fue negativo con una media de 3,7 días (mediana 3)	Limitaciones: - Datos primarios para tabla 2x2 ocultos (no se pueden obtener IC95%) - Muestra muy pequeña. Dicen que incluyen niños <5 años pero edad media es de 4 meses. Se supone que en los niños mayores no se realizó el cultivo viral confirmatorio y por eso no se incluyeron. - Especificidad baja puede ser debido al aumento de falsos positivos en las muestras congeladas para cultivo viral Importancia clínica: evidencia indirecta del porcentaje de negativización por disminución de la carga viral. No se evalúa el efecto de retirar el aislamiento ni la rentabilidad de repetir las pruebas de forma secuencial. Conflictos de intereses: no declarados
Papadopoulos ⁷⁵ 2004 Grecia	Cohortes 3/5 (b,c,d)	CI: 81 niños <1 año (media de 3,5 meses) hospitalizados con diagnóstico clínico de bronquiolitis por VRS (IFD) Epidemia invierno en Atenas (Grecia) CE: niños con enfermedades crónicas subyacentes y episodios de sibilancias recurrentes (>2)	Estudio etiológico: Lavados nasofaríngeos - PCR para caracterizar subtipo A y B de VRS Criterio de evaluación: - Datos demográficos y clínica (edad, sexo, peso al nacer, días de enfermedad al ingreso, duración hospitalización, historia de tabaquismo y/o atopia, fiebre >38°, índice de gravedad) * Escala de gravedad (frecuencia cardíaca, respiratoria, sibilancias, color de piel/alimentación y SatO ₂). Cada parámetro se valora en una escala de 1-3 y el rango del índice de gravedad es 5-15	Etiología: Se detectan tres grupos: VRS-A (23/81, 28%), VRS-B (25/81, 31%) y el resto VRS no tipable (41%). Diferencias clínicas subtipos de VRS: - Niños con VRS-A presentan mayor índice de gravedad que niños con VRS-B y VRS no tipable (9,3 vs 8,4 y 8,2 respectivamente con p=0,031) - Mayores índices de gravedad en niños vs niñas (8,96 vs 8, p=0,007) y en <3 meses vs >3 meses (8,86 vs 8,18, p=0,058)	Limitaciones: - No precisa año de la epidemia invierno, previsiblemente sean los mismos pacientes de una publicación anterior (Papadopoulos 2002) - Muestra pequeña - No se estudian otros virus (no descarta coinfecciones) Importancia clínica: evidencia indirecta de que VRS-A produce bronquiolitis discretamente más graves en niños hospitalizados por primeros episodios. Sin embargo aunque las diferencias en el índice de gravedad alcanzaron la significación estadística las diferencias fueron pequeñas y ningún parámetro de los que componen el índice lo alcanzó. Los propios autores aducen cautela sobre este hallazgo, que no parece muy relevante clínicamente Conflictos de intereses: no declarados

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Papadopoulos ⁷⁶ 2002 Grecia	Cohortes 4/5 (a,b,c,d)	CI: 118 niños <18 meses (media de 3,9 meses) hospitalizados con diagnóstico clínico de bronquiolitis Atenas (Grecia) Entre Oct 1999 y Sep 2000 CE: niños con enfermedades crónicas subyacentes y episodios de sibilancias recurrentes (>2)	Estudio etiológico: Lavados nasofaríngeos - PCR para VRS, rinovirus (RV), coronavirus, influenza A y B, parainfluenza 1,2,3, adenovirus y <i>Chlamydia pneumoniae</i> Criterio de evaluación: - Datos demográficos y clínica (edad, sexo, peso al nacer, días de enfermedad al ingreso, historia de tabaquismo y/o atopia, madre fumadora durante embarazo, fiebre, índice de gravedad) * Escala de gravedad (frecuencia cardíaca, respiratoria, sibilancias, color de piel/alimentación y SatO ₂). Cada parámetro se valora en una escala de 1-3 y el rango del índice de gravedad es 5-15	Etiología: - Del total de positivos (87; 73,7%) la etiología fue: VRS (63/87 72,4%), RV (25/87, 29%). El resto fueron ocasionales (9 adenovirus, 3 influenza, 3 parainfluenza y 3 coronavirus). En el 20% de los niños había infecciones mixtas y la mayoría eran VRS + RV Diferencias clínicas: • Menor peso al nacer en niños con virus (3,32 g vs 3,03, p<0,01) • Mayor historia de tabaquismo (47% vs 75%, p=0,058) y duración de clínica hasta ingreso (2,8 vs 4, p=0,025) en niños con coinfecciones • Niños con VRS vs RV: menor edad en meses (3,2 vs 5,2, p=0,005), mayor peso al nacer (3,12 vs 2,8, p=0,038). La mayor duración clínica hasta ingreso en días se obtuvo en coinfección VRS con RV (VRS 3,1 vs RV 1,8 vs coinfección 4,7; p=0,001), sugiriendo que estos niños han contraído infecciones sucesivas • La presencia de múltiples virus incrementa el índice de gravedad (7,4 en infección única vs 8,5 en coinfecciones) pero no de forma significativa (p>0,1) • Modelo de regresión logística ajustando por edad, sexo, peso al nacer, fiebre y duración de la clínica al ingreso: la detección de RV aumenta 5 veces el riesgo de enfermedad grave con OR 5,4 (1,7 a 17,2, p=0,004)	Limitaciones: - No se detectado subtipos de los virus involucrados. Resultados pueden estar sesgados, ya que RV presenta >100 serotipos y VRS dos subtipos (A y B), con diferentes prevalencias según las epidemias y que modulan la gravedad clínica (mayor gravedad si VRS-A) - El análisis ajustado no considera variables importantes de interés. Importancia clínica: evidencia indirecta de que el RV es la segunda causa viral de bronquiolitis y su presencia aumenta 5 veces el riesgo de infección grave. La mayor edad y afectación de los pacientes con RV sugiere que podrían ser pacientes con hiperreactividad bronquial desencadenada por la infección. Conflictos de intereses: no declarados
Pitrez 2005 ⁷⁷ Brasil	Cohortes 1/5 (b)	CI: 45 niños < 6 meses (media 2 meses) hospitalizados con diagnóstico clínico de bronquiolitis aguda; Porto Alegre (Brasil); Entre May y Sep 2002 CE: enfermedades crónicas: fibrosis quística, DBP, cardiopatía, inmunodeficiencia	Estudio etiológico: - Nasofaríngeos con IFD para virus respiratorios (VRS; influenza, parainfluenza y adenovirus) y PCR para rinovirus Criterio de evaluación: - edad, sexo, atopia familiar, tabaquismo, requerimientos oxígeno o ventilación mecánica - Seguimiento 12 meses por consultas y entrevistas telefónicas: sibilantes recurrentes (2 o más episodios)	Etiología: - En 35/45 niños (78%) con bronquiolitis se detectó algún virus respiratorio. En 20% de los positivos (7/35) >1 virus. - Del total de positivos (35) la etiología fue: VRS (33/35, 94%; 73,3% del total), RV (6/35,17%), adenovirus (2/35, 5,7%) e influenza (1/35, 2,9%) Diferencias clínicas: - No se encontraron diferencias por edad, sexo, atopia familiar, tabaquismo, requerimientos oxígeno o ventilación mecánica - Sibilancias recurrentes en 72,7% de los seguidos durante los 12 meses posteriores al ingreso	Limitaciones: - Muestra pequeña - Seguimiento durante 12 meses sólo al 74% de la muestra - No control de covariables - Utilización de métodos diagnósticos de muy distinta sensibilidad (IFD vs PCR) Importancia clínica: evidencia indirecta escasa del patrón etiológico de las bronquiolitis en una epidemia en Brasil. El estudio no permite sacar conclusiones sobre diferencias clínicas según etiología. Conflictos de intereses: no declarados

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Reina ⁷⁸ 2001 España	Transversal 1/5 (c)	CI: 1027 muestras de aspirado nasofaríngeo en un laboratorio de microbiología. No se describen las características de la población. Los motivos fueron bronquiolitis, síndrome febril y neumonía. 1995-2000.	Pruebas evaluadas: - Detección antigénica de VRS (Directigen) - Las muestras negativas para VRS: cultivo viral de influenza A Criterio de evaluación: - Diagnóstico, edad. - Estudio teórico de coste por positivo.	De 117 casos de influenza A; En 62 casos (53%) el diagnóstico ha sido bronquiolitis. 38 casos (32%) neumonía. 17 casos síndrome febril. 105 (90%) subtipo H3N2. Edad: bronquiolitis: 81% con <6 meses. Neumonía 11% con <6 meses y síndrome febril 24% con <6 meses (p<0,05). En las semanas de mayor actividad gripal alcanzó porcentajes similares a VRS en los casos de bronquiolitis. Costes de pruebas de detección antigénica: - Detección antigénica de VRS (Directigen): 295/1.027 positivos 10.444 pts (62,7 euros) por muestra positiva. - Detección antigénica de influenza A (Directigen) 72 podrían ser positivas de 732 muestras VRS-: 30.500 pts (183,3 euros) por muestra positiva. - El coste global de las dos detecciones antigénicas: 5.138 pts por muestra procesada.	Limitaciones: - No se indica la procedencia de los pacientes (ingresos, urgencias o Atención Primaria). - No se describe el porcentaje de bronquiolitis del conjunto de muestras. - Las estimaciones de prueba de detección rápida de influenza A se basan en estimaciones de positivos con cultivo viral (podría originar una infraestimación de coste). Importancia clínica: evidencia indirecta del coste por positivo de las pruebas rápidas de detección antigénica de VRS y virus de la Influenza A, en niños a los que se les recoge aspirado nasofaríngeo en el curso de IRA o síndrome febril. Conflicto de intereses: no consta
Reina ⁷⁹ 2002 España	Cohortes retrospectivo 3/5 (b,c,d)	CI: 6072 aspirados nasofaríngeos del servicio de urgencias de lactantes <2 años con bronquiolitis aguda Hospital Son Dureta. Palma Mallorca (España) Entre Ene 1995 y Dic 2001	Estudio etiológico: - Nasofaríngeos con detección de antígeno de VRS (Directigen); desde 2000 EIA de virus influenza A (Directigen); Cultivos celulares y shell-vial. Las VRS positivas sólo cultivo para VRS. Criterio de evaluación: - Porcentaje de participación de cada virus en los casos positivos detectados cada mes de forma acumulada y a lo largo del estudio	Etiología: - En 2152/6072 aspirados (35,4%) se detectó algún virus respiratorio por detección de antígeno y/o aislamiento en cultivos celulares. Del total de positivos, la etiología fue: VRS (76,6%; 27,1% del total), influenza (10,9%), parainfluenza (7,3%) y adenovirus (5,1%). Patrón etiológico por estaciones del año: - VRS e influenza: predominio en invierno (diciembre-marzo). VRS rango 77-88%; pico en diciembre (88,2%). Influenza rango 11-15%. Epidemias de VRS se adelantan a diciembre y los influenza se presentan más tarde, primer trimestre del año (predominio de influenza A, 79% del total de virus gripales) - Parainfluenza: primavera y verano. Son los virus más prevalentes de mayo a septiembre (88% serotipo 3). PE con rango de 59-84% en estos meses (pico en septiembre, 82%) - Adenovirus: a lo largo del año, aunque más prevalentes en invierno (pico en octubre, 30%)	Limitaciones: - No se detallan los criterios de bronquiolitis - El estudio microbiológico varía durante este largo periodo de estudio con los avances en el diagnóstico - Sólo desde el 2000 a las muestras negativas para VRS se les detecta antígeno frente a influenza A - Las muestras antígeno positivas para VRS sólo se sembraron en cultivo celular para este virus y las antígeno negativas se sembraron para el resto de virus, incluyendo VRS. Sesgo de clasificación Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la variación estacional de los virus respiratorios productores de bronquiolitis del lactante en España. Predominio en otoño e invierno de VRS y virus gripales; en primavera y verano de parainfluenza Conflictos de intereses: no declarados

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Richard ⁸⁰ 2008 Francia	Casos y controles 2/5 (a,e)	CI: 180 niños <1 año ingresados con bronquiolitis aguda grave. Se comparan dos grupos: - 92 niños en unidad de corta estancia - 88 niños en UCI pediátrica por ventilación mecánica Dos inviernos consecutivos 2003-2004 y 2004-2005 en Lyon (Francia)	Estudio etiológico: - Nasofaríngeos y lavados nasales con cultivos celulares y PCR múltiple para virus respiratorios (VRS; influenza, parainfluenza, coronavirus, MPVh rinovirus) Criterio de evaluación: - Demográficos (edad, sexo, status gestación al nacer, clínica, ingreso en UCI, morbilidad, mortalidad) - Gravedad infección dual: se valoró por ámbito de ingreso - Factores riesgo para ingreso en UCI	Etiología: - En el 96,1% de los 180 niños se detectó un virus. Coinfección en 44/180 (24,4%), sobre todo de VRS y RV. - La prevalencia fue similar durante los dos inviernos y en los dos grupos. VRS (130/180, 72,2%), RV (39/180, 21,8%), parainfluenza (13/180, 7,2%), metapneumovirus humano MPVh (10/180, 5,6%), coronavirus humano (7/180, 3,9%) e influenza (6/180, 3,3%). Diferencias clínicas coinfección: - Factores de riesgo de ingreso en UCI (regresión logística). OR ajustados con IC95%: Coinfección 2,7 (1,2 a 6,2), edad menor de 42 días 4,6 (2,1 a 10), prematuridad 7,5 (3,3 a 16,6) y enfermedad crónica subyacente 21,6 (2,4 a 196) - Niños ingresados en UCI: no diferencias clínicas entre mono infectados y coinfectados en duración de ventilación mecánica, necesidad de oxígeno, estancia en UCI y en hospital	Limitaciones: - No se detectan subtipos de los virus involucrados. - Resultados pueden estar sesgados, ya que RV presenta >100 serotipos y VRS dos subtipos (A y B), con diferentes prevalencias según las epidemias y que modulan la gravedad clínica Importancia clínica: evidencia indirecta de que la coinfección podría estar asociada a riesgo de ingreso en UCI. Coinfección en la cuarta parte de los casos: VRS con RV Conflictos de intereses: Declarados. Financiado por bioMérieux (desarrollo de PCR para virus respiratorios)
Semple ⁸¹ 2005 Reino Unido	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,d)	CI: 196 niños <2 años ingresados con primeros episodios de bronquiolitis Invierno 2001-2002 en Liverpool (UK) Controles para estudio de LBA: 10 niños intubados sin enfermedad respiratoria CE: niños con enfermedades crónicas subyacentes	Estudio etiológico: - Nasofaríngeos: PCR para VRS y MPVh Criterio de evaluación: - Gravedad clínica definida según ámbito hospitalario: leve si no ingresa, moderada si ingresa por dificultad para alimentarse pero no suplemento de oxígeno y grave si ingresa y recibe oxigenoterapia - Análisis subgrupos. a) Ingresados en UCI con < ó >37 semanas de gestación y su relación con virus detectados b) Estudio viral en LBA de 25 niños con bronquiolitis y 10 controles	Etiología: - En 174/196 niños (89%) se detectó VRS y en 37/196 (19%) se detectó metapneumovirus (MPVh). - El total de coinfección fue del 17% (33/196), aunque mayor en los niños ingresados en UCI (72%, 18/25) respecto a los de planta (10%, 15/149). - No se detectaron VRS ni MPVh en los LBA de los controles Diferencias clínicas según coinfección: - Coinfección incrementa el riesgo de ingreso en UCI: 18/33 coinfectados vs 7/163 resto; RR=10,99 (5 a 24,1) - Coinfección no se asocia a gravedad clínica (dificultad para alimentarse y oxigenoterapia o UCI) RR=1,1 (0,9 a 1,3) - No asociación entre prematuridad y coinfección; RR= 1,1 (0,7 a 1,9)	Limitaciones: - Sólo se dispuso de información clínica completa en 136 de 178 niños con coinfección. - El estudio se hizo en dos etapas: una retrospectiva con detección de virus en nasofaríngeos recogidos de niños con bronquiolitis y otra de búsqueda de datos clínicos en los niños en los que la detección vírica había sido positiva - Análisis de subgrupos: problemas inherentes a la escasa muestra Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de asociación de coinfección VRS y MPVh y riesgo de ingreso en UCI Conflictos de intereses: Estudio realizado con beca pública

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Van Woensel ⁸² 2006 Holanda	Cohortes 2/5 (b,c)	CI: 30 niños (media de 10 semanas) ingresados en UCI con bronquiolitis grave por VRS y en ventilación mecánica Dos inviernos 2001-02 y 2002-03 en Amsterdam (Holanda)	Estudio etiológico: - Aspirados traqueales: PCR para VRS y MPVh Criterio de evaluación: - Edad, sexo, síntomas, factores de riesgo,	Media edad 10 semanas, media duración síntomas 3 días, 60% niños, 40% con factores de riesgo (prematuridad, enfermedad cardiaca o respiratoria subyacente) Etiología: En 29/30 niños (97%) se detectó VRS (45% subtipo A y 55% subtipo B) y no se detectó metapneumovirus (MPVh).	Limitaciones: - Variaciones interanuales no controladas de virus circulantes (virulencia variable) - Muestra pequeña y sólo representativa del subgrupo de bronquiolitis grave en ventilación mecánica Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de la escasa presencia de MPVh en pacientes con bronquiolitis en ventilación mecánica, en determinadas épocas y áreas. Muestra pequeña para extraer conclusiones Conflictos de intereses: Declarados.
Weigl ⁸³ 2003 Alemania	Casos y controles 4/5 (a,b,c,e)	CI: 1316 niños <2 años ingresados en 3 hospitales (uno terciario y dos secundarios) IRA baja Tasa VRS+ por PCR osciló entre el 11-19.6 Julio 1996- junio 2000 en Kiel (Alemania)	Estudio etiológico: - Nasofaríngeos: PCR múltiple para VRS, influenza, parainfluenza, adenovirus, enterovirus, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> y <i>Chlamydia pneumoniae</i> Tres grupos: Caso (VRS +) y dos tipos de controles (VRS - y PCR no realizada) Criterio de evaluación: - Demográficos (edad, sexo, status gestación al nacer, clínica, radiología, analíticas, morbilidad)	Etiología: - Casos VRS+: n= 217 (16,5%; 31% de los estudiados por PCR). Media edad 128 días - Control 1 (grupo VRS-): n= 483 (36,7%). Media 276 días - Control 2 (grupo no-PCR): n= 616 (46,8%). Media 365 días Modelo predictivo de VRS+: - Validez del modelo Se 72,8%; Es 73,2%; CP+ 2,7; CP- 0,37 - Predictores de VRS: edad en días (relación inversa) ORa 0,99 (0,995 a 0,996); presencia de neumonía o bronquiolitis ORa 1,94 (1,6 a 2,2); centro hospitalario (inversa) ORa 0,64 (0,5 a 0,7); retracciones intercostales ORa 1,89 (1,5 a 2,3); enfermedad subyacente (inversa) ORa 0,4 (0,3 a 0,5); nivel proteína C reactiva (inversa) ORa 0,98 (0,98 a 0,99); duración de síntomas antes del ingreso (inversa) ORa 0,96 (0,94 a 0,98); prematuridad ORa 1,38 (1 a 1,8)	Limitaciones: - Estudio referido a un conjunto de IRA baja (con baja presencia de casos con sibilantes y alta de neumonías) - Sólo se realizó PCR múltiple con detección de otros virus en un subgrupo pequeño del Grupo Control 1 (135 de 483 niños). Por lo tanto no se valoraron las coinfecciones - El modelo da un VPP del 40%, asumiendo una prevalencia del 20%, muy bajo para tomar decisiones basadas sólo en la clínica - El modelo ha utilizado las variables predictivas sin categorizar, no presentando datos descriptivos de varias variables, por lo que resulta difícil valorar su adecuación Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de que la clínica no permite predecir la etiología con seguridad. Escasa aplicabilidad del estudio por incluir muchos casos que no son bronquiolitis Conflictos de intereses: estudio financiado con beca pública.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Werno ⁸⁴ 2004 Nueva Zelanda	Casos y controles 2/5 (a,b)	CI: Grupo 1: 75 niños de 1 mes a 5 años ingresados por bronquiolitis entre Jul y Nov 2001 Grupo 2: 188 niños de 4 meses a 6 años atendidos en urgencias por neumonía entre May 1999 a Dic 2000 Hospital Infantil de Christchurch (Nueva Zelanda)	Estudio etiológico: - Nasofaríngeos: PCR para MPVh Criterio de evaluación: Diagnóstico clínico de - Bronquiolitis. >=2 signos o síntomas: fiebre, tos, congestión, sibilancias, retracciones, disnea, cianosis o catarro nasal en las 48h previas - Neumonía. Datos clínicos y radiológicos	Grupo 1: en 4/75 niños con bronquiolitis (5,3%) se detectó metapneumovirus (MPVh) Grupo 2: en 5/188 niños con neumonía (2,7%) se detectó metapneumovirus (MPVh)	Limitaciones: - Variaciones interanuales no controladas de virus circulantes (virulencia variable) - No se detectaron otros virus respiratorios (sesgo) - Grupos diferentes no comparables. Importancia clínica: evidencia de baja prevalencia de MPVh en bronquiolitis y neumonías en Nueva Zelanda Conflictos de intereses: Declarados
Williams ⁸⁵ 2004 USA	Cohortes 2/5 (b,c) Casos y controles anidado (estudio etiológico) 2/5 (a,b)	CI: 2009 niños (57% < 2 años), con media de seguimiento de 2,5 años; 1127 visitas con diagnóstico de IRA baja y al 61% (687) se les recogió lavados nasales para cultivo celular. Controles para estudio MPVh: 86 muestras de niños sin IRA prevacunación Entre 1976 y 2001 en Centro Investigación Atención Primaria Nashville (USA)	Estudio etiológico: - Aspirados nasales. n = 687 (61%, de los niños con IRA baja): Cultivo celular. - PCR para VRS, influenza, parainfluenza y MPVh en 408 lavados nasales de 321 niños con cultivo celular negativo Criterio de evaluación: Diagnóstico clínico estándar de bronquiolitis, neumonía y laringotraqueobronquitis	Etiología: - De 687 muestras: 103 VRS, 58 parainfluenza, 32 influenza, 28 adenovirus y 50 otros virus - De 248 sin virus en cultivo: 49 (20%) fueron MPVh positivas - Entre las bronquiolitis (136 casos): en 21,3% se encontró MPVh; VRS en 49,3% y adenovirus 12,5% - Media edad infectados 11,6 meses - Relación niño/niña 1,8:1 - Pico 78% entre diciembre y abril - Sólo 1 de 49 niños fue hospitalizado (2%) Diferencias clínicas MPVh vs otros virus: - Fiebre (52%). Similar con resto de viriasis, excepto influenza (87%). p=0,001 - Vómitos (10%). Menos frecuentes que en infecciones por VRS (31%, p=0,005) e influenza (28%, p=0,04) - Sibilancias (52%). Menos frecuentes que en VRS (69% p=0,04) - Conjuntivitis (4%). Menos frecuentes que en influenza (22% p=0,02) - Otitis en el 37% - MPVh se detectó en el 15% de 261 niños con IRA alta y sólo en 1 de 86 muestras de niños asintomáticos (controles)	Limitaciones: - Muestras históricas congeladas a disposición de los investigadores, que las van utilizando a medida que se introducen nuevas técnicas diagnósticas o se identifican nuevos patógenos - Artículo princeps que estableció la asociación de MPVh con diferentes infecciones respiratorias. Valor histórico y sesgos múltiples. Importancia clínica: evidencia indirecta de que MPVh causa bronquiolitis en los primeros años de vida y durante los meses de invierno. Presenta características clínicas similares a VRS. El estudio permite describir el perfil etiológico de pacientes con IRA baja ambulatorias. Conflictos de intereses: No declarados

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas impacto) (IC 95%, p)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos intereses)
Estudio etiológico: Perfil etiológico y patrones clínicos asociados					
Wolf ⁸⁶ 2006 Israel	Cohorte 3/5 (a,b,c)	<p>CI: 516 niños <5 años ingresados con IRA baja (40% neumonías)</p> <p>Nov 2001 a Oct 2002 en Hospital Universitario Soroka (Israel)</p>	<p>Estudio etiológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lavados nasales con detección de antígenos por IFD para influenza y VRS y PCR para MPVh <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clínica, edad, estacionalidad, diagnóstico, coinfección 	<p>Etiología:</p> <p>En 293/516 niños (57%) se detectó por lo menos un virus. Prevalencia: VRS (101, 20%), influenza A (77, 15%), MPVh (68, 13%), parainfluenza (36, 7%) y adenovirus (11, 2%).</p> <p>Coinfección en los niños con MPVh fue del 24% (16/68).</p> <p>Los casos con bronquiolitis con etiología identificada (83): VRS 48,2%; influenza A 22,9%; MPVh 18,1% y coinfección MPVh con otros virus 10,8%. No datos del conjunto de bronquiolitis</p> <p>Diferencias clínicas MPVh vs otros virus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estacionalidad. Similar a VRS e influenza A (pico entre noviembre y marzo) - Afecta niños más mayores que VRS (media meses 17,6 vs 10,5 p=0,02) - Sibilancias (55%). Más frecuentes que en influenza A (25%, p=0,002) - Hipoxemia (57%). Más frecuentes que en influenza A (32%, p=0,01) - Atelectasias (40%). Más frecuentes que en influenza A (13%, p=0,01) y VRS (13%, p=0,03) - Neumonía (73%). Más frecuente que en VRS (51%, p=0,01) e influenza A (37%, p<0,01) - Exacerbación asma (22%). Más frecuente que en VRS (8%, p<0,02) - Coinfección en niños con MPVh: a) Síntomas gastrointestinales en el 69% y son más frecuentes que en VRS (28%, p=0,004); y b) No muestran mayor gravedad en el patrón clínico respiratorio. 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muestra constituida por IRA baja con alta frecuencia de neumonías. Los resultados no ofrecen estimación de perfil etiológico de neumonías - Variaciones interanuales no controladas de virus circulantes (virulencia variable) - Sólo se ha detectado por PCR el MPVh (sesgo) <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de que MPVh presenta un patrón clínico más similar a VRS que a influenza A. La coinfección no se asocia con mayor gravedad respiratoria pero sí con síntomas gastrointestinales frecuentes.</p> <p>Conflictos de intereses: estudio financiado con becas públicas y una ayuda de Wyeth Pharmaceuticals</p>

Tablas de evidencias de Validez de las Pruebas de Diagnóstico Rápido de Infección por VRS.

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Ahluwalia ⁸⁷ 1987 Canadá	Transversal 2/5 (a,c)	32 niños entre 1 y 17 meses (media: 4 meses) ingresados con diagnóstico (RX tórax) de neumonía y/o bronquiolitis (sólo 3 bronquiolitis sin neumonía) Departamentos de Pediatría y Virología. Universidad de Winnipeg (Manitota, Canadá) Enero-Abril 1986	Pruebas evaluadas: Muestras respiratorias: - Aspirado Nasofaríngeo (ANF) - Frotis Nasofaríngeo (FNF) Técnicas: - Detección antígeno por EIA (Ortho Diagnostic Systems, Inc Raritan NJ) - Detección antígeno por inmunofluorescencia (Wellcome Diagnostics, Dartford, England) Prueba de referencia: - Cultivo viral (CV) Ppre 72%	Tipo de muestra respiratoria: Cultivo viral (CV): El ANF positivo en el 72% (23/32) por 47% del FNF (15/32); p<0,05 Validez diagnóstica Detección antígeno por enzimoanálisis (Ortho Diagnostics) - ANF: Se 69% (49% a 84%); Es 100%; VPP: 100%; VPN 61% - FNF: Se 61% (41% a 78%); Es 100%; VPP: 100%; VPN 55% Detección antígeno por inmunofluorescencia (Wellcome Diagnostics) - ANF: Se 61% (41% a 78%); Es 89%; VPP: 96% - FNF: Se 52% (33% a 71%); Es 78%; VPP: 92%	Limitaciones: - No criterios clínicos de inclusión - El trabajo de evaluación es previo a la implantación de técnicas de diagnóstico molecular (patrón de referencia actual) - Muestra pequeña y mayoritariamente con neumonía (91%). Alta prevalencia de VRS. - Recuentos de resultados verdaderos y falsos no presentados claramente (no se pueden calcular algunos indicadores ni sus intervalos de confianza) Importancia clínica: No aporta información sobre beneficios o riesgos de resultados verdaderos o falsos. Evidencia indirecta de que el aspirado nasofaríngeo oferta mejor sensibilidad diagnóstica relativa para VRS. Sensibilidad y VPN de las técnicas de detección de antígenos bajas. No diferencias significativas de sensibilidad entre técnicas Conflictos de intereses: no constan
Aldous ⁸⁸ 2004 USA	Transversal 2/5 (a,c)	Aspirados nasofaríngeos de 310 niños (3 días a 17 años; la mayoría <3 años) con síntomas respiratorios atendidos en un hospital durante Feb 2003	Pruebas evaluada: - Binax NOW ICT RSV; inmunocromatografía Pruebas de referencia: - IFD (VRS, adenovirus, influenza virus A y B, y parainfluenza 1,2,3) + cultivo viral - Si Binax + y cultivo -, Qiagen OneStep RT-PCR Ppre: 32,9%	Validez de Binax Now: - Resultado ofrecido por los autores: Se 89,2%; Es 100,0%; VPP 100,0%; VPN 94,9% - Estimación corregida: Se 89,2% (81,7 a 93,9); Es 93,3% (89 a 95,9); VPP 86,7%; VPN 94,6%; CP+ 13,25 (7,96 a 22,08); CP- 0,12 (0,07 a 0,20)	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita. No se menciona si son casos ingresados. - 19 pruebas son ininterpretables (14 positivos y 5 negativos con las pruebas de referencia); Han incluido los 5 negativos como negativos, pero no los otros 14. - Una parte de las pruebas de referencia se realizó en otro laboratorio - La confirmación con RT-PCR sólo se hizo en ciertas discordancias. No ofrecen validez con cultivo sólo Importancia clínica: No aporta información sobre beneficios o riesgos de resultados verdaderos o falsos. Limitada sensibilidad de Binax Now respecto al Cultivo viral/PCR. Conflictos de intereses: parcialmente financiado por Binax Diagnostic Products

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Aldous ⁸⁹ 2005 USA	Transversal 3/5 (a,c,e)	Aspirados nasofaríngeos de 330 niños (3 días a 17 años; la mayoría <3 años) con síntomas respiratorios atendidos en un hospital durante Feb 2003	Pruebas evaluada: - Thermo Electron RSV OIA (IE óptico) - IFD SimulFluor (VRS, adenovirus, influenza virus A y B, y parainfluenza 1,2,3) Pruebas de referencia: - Cultivo viral - Si Thermo/IFD positivo y cultivo negativo Qiagen OneStep RT-PCR Ppre: 32,4%	Validez de Termo Electron RSV: - Validez vs Cultivo: Se 85,4%; Es 80,3%; VPP 43,2%; and VPN 96,9%; CP+ 4,34; CP- 0,18 - Validez vs Cultivo+PCR: Se 87,9%; Es 99,6%; VPP 98,9%; and VPN 94,5%; CP+ 219; CP- 0,12 Validez de la IFD: - Validez vs Cultivo+PCR: Se 95,3%; Es 99,6%; VPP 99,0%; and VPP 97,8%; CP+ 238; CP- 0,05 Consumo de tiempo medio: 20 minutos Acuerdo entre observadores (no se especifica con detalle) 100%	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita. No se menciona si son casos ingresados. - Una parte de las pruebas de referencia se realizó en otro laboratorio - La confirmación con RT-PCR sólo se hizo en ciertas discordancias (podría sobreestimar la Especificidad). No ofrecen validez con cultivo sólo Importancia clínica: No aporta información sobre beneficios o riesgos de resultados verdaderos o falsos. Limitada sensibilidad de Thermo Electron RSV respecto al Cultivo viral/PCR. Conflictos de intereses: parcialmente financiado por Thermo Electron
Antona ⁹⁰ 2000 España	Serie de casos 1/5 (b)	90 niños <2 años (media 3,5 meses) ingresados con diagnóstico de bronquiolitis entre noviembre de 1996 y marzo de 1997 Servicio de Pediatría del Hospital Universitario "Gregorio Marañón". Madrid.	Prueba evaluada: Detección rápida de agentes etiológicos por ELISA (no se especifica) en secreción nasofaríngea Prueba de referencia: Cultivo viral (no especificado) Ppre no disponible (con ELISA 83,5%)	Etiología Identificación mediante ELISA VRS+: en el 83,5% (75/90) Aislamiento de: 3 adenovirus, 2 virus gripales, 1 virus parainfluenza No indican si documentaron coinfecciones, ni los negativos. Validez diagnóstica: (no se detallan los resultados) Se 90% ; Es 70% (no ofertan el n para establecer cálculo)	Limitaciones: - No aborda específicamente la metodología diagnóstica aplicada en virología - En Material y Métodos se alude en primer término a "ELISA en secreción nasal para el VRS y otros agentes causales y cultivo celular" y con posterioridad a "ELISA en secreciones nasofaríngeas para la detección rápida de los agentes etiológicos" - Datos primarios para tabla 2x2 ocultos (no se pueden calcular indicadores ni IC95%) Importancia clínica: no se aportan datos sobre beneficios-riesgos de los resultados verdaderos-falsos ni el impacto clínico. Información sobre validez no interpretable. Conflictos de intereses: no constan
Aslanzadeh ⁹¹ 2008 USA	Transversal 3/5 (a,c,e)	515 muestras nasofaríngeas pediátricas Nov 2006 a Abr 2007	Pruebas evaluada: - Directigen EZ RSV (Inmunocromatografía) - IFD de VRS (Trinity Biotech) + 2 IFD para MPVh Pruebas de referencia: - TaqMan One-Step RT-PCR para VRS y MPVh - Discordancias: otros 2 técnicas de PCR. Ppre: 45,6%	Validez de Directigen RSV: - Se 79,8; Es 89,5; VPP 86,8; VPN 83,8; CP+ 7,60 ; CP- 0,23 Validez de IFD de VRS: - Se 94,1; Es 96,8; VPP 96,1; VPN 95,0; CP+ 29,41; CP- 0,06	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita. No se menciona si son casos ingresados, la clínica, ni la edad. - 40 muestras discordantes se reexaminaron con una nueva PCR. Se encontraron 3 nuevos positivos que en la primera PCR eran negativos. Esta estrategia puede distorsionar las estimaciones de validez. Importancia clínica: No aporta información sobre beneficios o riesgos de resultados verdaderos o falsos. Baja sensibilidad de Directigen RSV, menor que la de la IFD. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Bordley ⁹² 2004 USA	Revisión Sistemática 2/5 (a, c)	Búsqueda en MEDLINE y Cochrane desde 1980 a 2002 de artículos en inglés sobre diagnóstico, tratamiento o profilaxis de bronquiolitis (revisión de resúmenes de 797 citas) CI: estudios sobre diagnóstico (17) o ensayos clínicos (65) que incluyeran resultados de interés clínico analizables sobre criterios diagnósticos, etiología, técnicas microbiológicas, predictores de gravedad u otras pruebas complementarias	Pruebas evaluadas: - Cultivo viral, pruebas de detección antigénica (IF o IE), PCR y anticuerpos seriados en suero Prueba de referencia: - Cultivo viral o inmunofluorescencia (IF)	Etiología: - En 29 ensayos clínicos sólo se incluyen niños con VRS - En 21 en los que se realizan pruebas a todos el rango de VRS oscila entre el 26% y el 95% Validez diagnóstica (para VRS): - Se examinan cinco estudios (Ahluwalia 1987, Chattopadhyaya 1992, Eugene-Ruellan 1998, Ong 2001 y Warner 1990) - No se ofrecen análisis agrupados - ELISA (Intervalos): Se 61%-94% (la mayoría <85%); Es 74%-100% (la mayoría >90%) - IF (Intervalos): Se 61%-89%; Es 89%-92% - Concordancia cultivo viral y/o IF vs PCR: 97%	Limitaciones: - Términos y amplitud de búsqueda limitados. No detalles de los resultados de búsqueda. - Restricción de idioma (inglés). - La evaluación de la heterogeneidad en pruebas diagnósticas no está garantizada. - Algunas de las pruebas de referencia consideradas como "gold estándar" son variables entre estudios - No se realiza análisis de calidad metodológica ni análisis agrupados. Importancia clínica: No se aporta información sobre los beneficios-riesgos de los resultados verdaderos-falsos, ni de su impacto clínico. La sensibilidad de las pruebas de detección rápida no permiten descartar la existencia de infección ante un resultado negativo; el positivo parece aceptable. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Chan ⁹³ 2008 China	Transversal 2/5 (a,c)	196 pacientes <18 años (1 a 89 meses) ingresados por IRA entre Feb y May 2007	Pruebas evaluada: - Frotis nasofaríngeo (FNF) - Aspirado nasofaríngeo (ANF) Técnicas: IFD (IMAGEN Oxoid Ely): influenza A o B, VRS, parainfluenza 1, 2, 3 y Adenovirus Pruebas de referencia: - RT-PCR (ANF y FNF) - Cultivo viral (sólo de ANF) - Positivo si ≥2 técnicas o muestras son positivas Ppre (VRS): 19,8%	Sensibilidad relativa con RT-PCR según muestra: - ANF: Se 100; Es 100; - FNF: Se 92,3; Es 100 Validez de la IFD según muestra: - ANF: Se 87,2; Es 100; VPP 100; VPN 96,9; CP- 0,13 - FNF: Se 84,6; Es 100; VPP 100; VPN 96,3; CP- 0,15 Carga viral de VRS de ANF vs FNF: - $4,2 \times 10^9$ vs $4,52 \times 10^8$; 9,3 veces mayor con ANF (p=0,002)	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita. - El patrón de referencia tiene sesgo de incorporación por considerar positivo ≥2 técnicas o muestras positivas al margen de cual sean. - Probabilidad preprueba baja. Condiciona la evaluación de significación estadística de diferencias - No se presentan los recuentos para calcular intervalos de confianza Importancia clínica: No aporta información sobre beneficios o riesgos de ambas técnicas. Mayor sensibilidad relativa del aspirado nasofaríngeo. Limitada sensibilidad de la IFD con riesgo de falsos negativos Conflictos de intereses: Financiado con becas públicas
Chattopadhyay ⁹⁴ 1992 India	Transversal 3/5 (a,c,e)	131 niños <5 años ingresados por IRA de vías bajas (56 bronquiolitis [rinorrea, tos, febrícula y distres respiratorio y tos sibilante con disnea], 61 bronconeumonía) en un hospital de Nueva Delhi Meses de enero y febrero (años no especificado)	Pruebas evaluadas: Aspirado nasofaríngeo: - Inmunofluorescencia (con anticuerpos policlonales de Wellcome y Sigma) - Enzimoimmunoanálisis (Abbott); lectura con espectrofotómetro. - Casos EIA+ pero negativos por cultivo o IFD se repitió EIA con prueba de bloqueo Prueba de referencia: - Cultivo viral Ppre: 41,2%	Etiología: - Cultivo viral para VRS positivo en el 41,2%; Para IF 41,2% y EIA 54,2% Validez diagnóstica: - Inmunofluorescencia: Se 88,9% (77,8% a 94,8%); Es 92,2% (84% a 96,4%); CP+ 11,41 (5,26 a 24,74); CP- 0,12 (0,06 a 0,26) - Enzimoimmunoanálisis: Se 94,4% (84,9% a 98,1%); Es 74% (63,3% a 82,5%); CP+ 3,64 (2,48 a 5,33); CP- 0,08 (0,02 a 0,23)	Limitaciones: - La muestra incluye niños sin bronquiolitis - Sesgo de verificación con la técnica de EIA con test de bloqueo - Los autores comentan que la alta sensibilidad de la EIA puede deberse a que sólo usaron muestras frescas Importancia clínica: No se aporta información sobre los beneficios-riesgos de los resultados verdaderos-falsos, ni de su impacto clínico. La sensibilidad del EIA es alta, en contraste con lo observado en otros estudios en los que los valores de Se y Es se invierten. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Cruz ⁹⁵ 2007 USA	Transversal 3/5 (a,c,e)	14.202 aspirados nasofaríngeos de pacientes de un hospital pediátrico (edad mediana 13 meses; intervalo 0 a 28 años)	Pruebas evaluada: - Binax NOW RSV (inmuncromatografía) Pruebas de referencia: - Cultivo viral Ppre: 5,4%	Validez de Binax NOW RSV: - Se 81,2 (78,3 a 83,9); Es 93,1 (92,7 a 93,5); CP+ 11,8 (11 a 2,6); CP- 0,20 - Mayor sensibilidad en <30 días (91,1% vs 80,7%; p=0,01)	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita - Prevalencia muy baja. Muestra probablemente no representativa. - Diferencias entre mayores y menores de 1 mes puede ser debida a la mayor prevalencia en ese grupo Importancia clínica: No aporta información sobre beneficios o riesgos de resultados verdaderos o falsos. Limitada sensibilidad de Binax Now respecto al Cultivo viral. Conflictos de intereses: no constan
Dayan ⁹⁶ 2002 USA	Transversal 5/5 (a,b,c,d,e)	CI: 174 pacientes 1-60 días de edad con fiebre ≥38,0°C atendidos en urgencias de un hospital de Oct a Mar 1998-2000 CE: enfermedad respiratoria crónica (1), muestra respiratoria inadecuada (72)	Pruebas evaluada: - Abbott Testpack® (EIA) - Covariables: edad, sexo, IRA alta o baja (sibilantes o tiraje o FR>60 o SatO2<95%), asintomático Pruebas de referencia: - Cultivo viral convencional y Shell-vial Ppre: 18,4% (en casos IRA baja 52,5%)	No se encontraron diferencias entre los casos incluidos y excluidos en cuanto a edad, sexo y diagnóstico clínico IRA baja 19; IRA alta 127; Asintomático: 35 PPre de cultivo + en casos de IRA baja 52,5%; IRA alta 18,3% Validez de Abbott Testpack: - Se 75% (60 a 90%); Es 98% (96 a 100%); VPP 89% (77 a 100%); VPN 95% (91 a 98%); CP+ 35,5 (11,4 a 110,7); CP- 0,26 (0,14 a 0,47) - En casos de IRA baja (19):	Limitaciones: - Sólo 19 casos eran IRA baja. No se especifica el porcentaje de ingresos. - No se evaluó el impacto real del diagnóstico - No se calcularon los indicadores de validez en el grupo de IRA baja. Importancia clínica: No aporta información de beneficio de los resultados verdaderos o falsos. Baja sensibilidad de Abbott Testpack. Estimación de Ppre de infección por VRS en lactantes <60 días con fiebre atendidos en urgencias. Estimación de Ppre entre casos con síntomas de IRA baja no es valorable por escaso tamaño muestral Conflictos de intereses: no constan
Eugene-Ruellan ⁹⁷ 1998 Francia	Transversal 2/5 (a,c)	261 aspirados nasales procedentes de niños ingresados (no datos de edad ni clínica) en Unidades Pediátricas Hospital Universitario "Clémenceau". Caen (Francia) Octubre 1995-Marzo 1996	Prueba evaluada: - Método de detección molecular basado en PCR e hibridación para VRS tipos A y B y virus parainfluenza A Prueba de referencia: - Cultivo viral (CV) e inmunofluorescencia (IF) Ppre 41,7%	Etiología: - VRS+ por CV o IF 41,7%; por PCR: 39,7% Concordancia entre técnicas: - La concordancia global de las técnicas para VRS fue del 96,9% (253/261). No datos diferenciados de IF. - El establecimiento de tipado del VRS fue del 77,1% con la prueba de referencia y del 94,2% con la PCR - La concordancia para Virus parainfluenza 3 fue del 93,3% Validez diagnóstica de PCR (para VRS): - Se 94% (90% a 99%); Es 99% (98% a 100%); VPP: 99% (97% a 100%); VPN: 96% (93% a 99%)	Limitaciones: - Muestra sin información clínica - Recuentos de datos con problemas de presentación. No permite calcular características operacionales para la detección del Virus parainfluenza A - No se presentan datos para calcular la validez de la IF con respecto las otras técnicas Importancia clínica: No se aporta información sobre los beneficios-riesgos de los resultados verdaderos-falsos, ni de su impacto clínico. Alta concordancia. La sensibilidad de la PCR es alta, de hecho, actualmente es considerada patrón de referencia. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Goodrich ⁹⁸ 2007 USA	Transversal 3/5 (a,c,e)	126 aspirados nasofaríngeos de pacientes <5 años (submuestra de 142 incluyen adultos) en estación 2005-2006	Pruebas evaluada: - BD Directigen RSV (EIA) Pruebas de referencia: - One-Step RT-PCR (QIAGEN) - Cepheid's RSV ASR (PCR tiempo real) Ppre: 58,7%	Validez de BD Directigen RSV: - Se 59,5% (48,1 a 69,9); Es 78,8% (66,0 a 87,8); VPP 80,0%; VPn 57,7%; CP+ 2,81; CP- 0,51 Calculado a partir de recuentos de pacientes <5 años	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita. Incluye al menos 32 bronquiolitis - Probabilidad preprueba sorprendentemente alta. Podría estar infraestimada la sensibilidad - Se ha utilizado los recuentos de pacientes <5 años para hacer las estimaciones. Importancia clínica: No aporta información de beneficio de los resultados verdaderos o falsos. Baja sensibilidad del EIA evaluado. Conflictos de intereses: han recibido asistencia técnica del fabricante del patrón de referencia
Gregson ⁹⁹ 2005 Canadá	Transversal 2/5 (c,e)	236 aspirados nasofaríngeos de pacientes pediátricos (media 16 meses, intervalo 0 a 17 años) atendidos en urgencias de Ene a Feb 2004	Pruebas evaluada: - RSV Respi-Strip (Coris-BioConcept; inmunocromatografía) Pruebas de referencia: - IFD (Simulfluor; Chemicon International) Ppre: 49%	Validez de RSV Respi-Strip - Se 92,2% (85,8% a 95,8%); Es 98,3% (94,2% a 99,5%); VPP 98,1%; VPn 93,0%; CP+ 55,7; CP- 0,08 Coste según técnica (tiempo y coste por muestra en dólares canadienses) - IFD Para 1 muestra: 20 min. 44,4 dólares; para 5: 35 min. 11,79 dólares; para 10: 60 min. 8,02 dólares - RSV Respi-Strip: 1 muestra: 6 min. 25,46 dólares; 5 muestras 15 min. 12,87 dólares; para 10 muestras: 30 min. 11,49 dólares	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita - Patrón de referencia insuficiente. Importancia clínica: No aporta información de beneficio de los resultados verdaderos o falsos. Menor sensibilidad relativa de la inmunocromatografía que la IFD. Coste por muestra varía según el número realizado, para una muestra más barato la inmunocromatografía Conflictos de intereses: financiado por Somagen Diagnostics (distribuidor de la prueba evaluada)
Gröndahl ¹⁰⁰ 2005 Alemania	Transversal 3/5 (a,c,e)	635 (481 para VRS) aspirados nasofaríngeos de pacientes <16 años (media 2,25 años) ingresados con IRA baja en epidemia 2002-2003	Pruebas evaluada: - Abbott TestPack RSV (EIA) + Abbott Flu (influenza A,B) Pruebas de referencia: - RT-PCR ELISA para 19 patógenos. Ppre (VRS): 12,8%	Validez de Abbott TestPack RSV: - Concordancia en pruebas: kappa 0,78 - Se 77,4% (65,6 a 86); Es 97,9% (96 a 98,9); VPP 84,2%; VPn 96,7%; CP+ 36,04; CP- 0,23	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita - Prevalencia baja. Muestra probablemente no representativa Importancia clínica: No aporta información de beneficio de los resultados verdaderos o falsos. Limitada sensibilidad del EIA evaluados. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Jonathan ¹⁰¹ 2006 Reino Unido	Transversal 2/5 (c,e)	80 aspirados nasofaríngeos de niños <5 años (subgrupo de un total de 100)	Pruebas evaluada: - Binax NOW RSV (inmuncromatografía) - IFD (IMAGEN Dako) Pruebas de referencia: - Cultivo viral Positivo si cultivo positivo y/o IFD+Binax positivos Ppre: <5 años 20%	Validez de Binax NOW RSV: - Se 87,5% (64 a 96,5); Es 100,0% (94,3 a 100); VPP 100,0%; VPN 97%; CP- 0,13; Estadística estimada a partir de los recuentos del subgrupo Validez de IFD: - Se 100,0% (80,6 a 100); Es 93,8% (85 a 97,5); VPP 80,0%; VPN 100%; CP+ 16; CP- 0	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita - Prevalencia baja. Probablemente no representativa - Criterio de positivo inadecuado. Incurrir en posible sesgo de incorporación. Las estimaciones pueden estar sesgadas. Importancia clínica: No aporta información de beneficio de los resultados verdaderos o falsos. Limitada sensibilidad de Binax NOW RSV en comparación con IFD. Las estimaciones pueden estar sesgadas. Conflictos de intereses: no constan
Kotaniemi-Syrjänen ¹⁰² 2005 Finlandia	Transversal (muestra inicial de una cohorte) 2/5 (b,c)	100 niños (1-23 meses; media 10 meses) ingresados con un primer episodio de sibilancias, entre 1992 y 1993 Hospital Universitario de Kuopio y Universidad de Turku (Finlandia) Seguimiento para riesgo de asma en 1999 Análisis diferido de muestras congeladas (2001 y 2002).	Pruebas evaluadas: - Aspirados Nasofaríngeos para detección antigénica (inmunofluorescencia) de VRS (1992-1993) - Detección molecular de VRS (RT-PCR) en 2002 (aspirados nasofaríngeos congelados); sólo en 61 casos Prueba de referencia: - Detección antigénica (IF) al ingreso o títulos de Ac frente a VRS (2001) en sueros congelados Ppre 25% (IF)	Etiología: - Prevalencia al inicio mediante la detección de Ag de VRS: 25%; - La RT-PCR permite identificar 4 casos positivos más (14/61realizados: 22,9%); Validez diagnóstica (RT-PCR): con respecto IF o Ac - Se 83,3% (55,2% a 95,3%); Es 91,8% (80,8% a 96,8%); CP+ 10,21 (3,86 a 27,00); CP- 0,18 (0,05 a 0,65);	Limitaciones: - Pérdida de muestras para el estudio diferido con métodos moleculares. - Aplicación secuencial de técnicas que limita la disponibilidad de muestras para homogeneizar la comparación - No son fiables los parámetros de rentabilidad diagnóstica Importancia clínica: No se aporta información sobre los beneficios-riesgos de los resultados verdaderos-falsos, ni de su impacto clínico. El estudio no permite valorar la validez de las pruebas. Evidencia indirecta escasa de que la PCR permitiría aumentar los diagnósticos etiológicos. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Kuypers ¹⁰³ 2004 USA	Transversal 3/5 (a, c, e)	750 muestras respiratorias (702 aspirados nasofaríngeos) de niños y jóvenes (1 día a 20 años; edad media 27 meses) de pacientes ingresados (77%) o ambulatorios Laboratorio de Virología de la Universidad de Washington (Seattle, USA) Diciembre 2002- Mayo 2003	Prueba evaluada: Detección genómica por PCR a tiempo real (real time) para VRS Prueba de referencia: Inmunofluorescencia para detección de Ag VRS Ppre 35,6%	Prevalencia de VRS: - Inmunofluorescencia 35,6% (267/761) - PCR a tiempo real: 38,1% (286/751) Validez diagnóstica PCR vs IF: Se 99% (98% a 100%); Es 96% (94% a 97%); CP+ 22,83; CP- 0,01; VPP: 93%; VPN: 100% Datos calculados invirtiendo las pruebas: IF vs PCR: Se 92,7% (89% a 95,1%); Es: 99,6% (98,4% a 99,9%); CP+ 214,97; CP- 0,07; VPP 99,3%; VPN 95,7%	Limitaciones: - Muestras sin información clínica de un intervalo de edad amplio. - La prueba evaluada podría considerarse patrón de referencia. - El patrón de referencia podría ser incompleto (faltaría el cultivo) Importancia clínica: No se aporta información sobre los beneficios-riesgos de los resultados verdaderos-falsos, ni de su impacto clínico. Evidencia indirecta de la validez de la PCR. Conflictos de intereses: no constan
Kuypers ¹⁰⁴ 2006 USA	Transversal 3/5 (a,c,e)	1138 muestras respiratorias de niños y jóvenes (edad media 16 meses, rango: 1 día-19 años) enviadas al Laboratorio de Virología Universidad de Washington (Seattle, USA) Octubre 2003- Septiembre 2004	Pruebas evaluadas: - Inmunofluorescencia (IF) con anticuerpos monoclonales específicos frente a VRS, Virus parainfluenza 1 a 4, Gripe A, Gripe B y Adenovirus - RT-PCR frente a seis ribovirus (VRS, Gripe A, Parainfluenza 1, 2 y 3, Metapneumovirus); PCR- Real Time para adenovirus Prueba de referencia: - No establecida prueba de referencia; Ofrece recuentos para calcular la validez de IF vs PCR Ppre 53,8% (PCR)	Resultados globales: La detección de virus respiratorios (al menos de uno de ellos) resultó ser significativamente superior mediante PCR que por Inmunofluorescencia (53,8% vs 38,3%; p<0.001) El rendimiento diagnóstico de la PCR fue mayor en niños menores de 5 años frente a los mayores de esa edad (58,5% vs 33,3%, respectivamente; p<0,005) Validez global de la IF vs PCR (tomada como patrón): - Se 71,1% (67,3% a 74,5%); Es 99,2% (98,1% a 99,7%); VPP 99,1%; VPN 74,7%; CP+ 93,08 (35,02 a 247,40); CP- 0,29 (0,26 a 0,33) Validez para VRS de la IF vs PCR (tomada como patrón) - Se 92,9% (89% a 95%); Es 99,8% (99,2% a 99,9%); VPP 99,2%; VPN 98%; CP+ 410,34 (102 a 1638); CP- 0,07 (0,05 a 0,11) La PCR optimiza la detección de coinfecciones	Limitaciones: - Muestra de pacientes heterogénea sin descripción clínica - No se explicita si la valoración de la prueba de referencia fue ciega. - Posible infraestimación de falsos negativos - Los estimadores de validez no se calcularon Importancia clínica: no aporta información sobre el rendimiento clínico de las pruebas. La PCR permite ampliar el espectro de la detección de virus respiratorios con respecto la inmunofluorescencia convencional Conflictos de intereses: no constan

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Lipson ¹⁰⁵ 1999 USA	Transversal 2/5 (c,e)	252 aspirados nasofaríngeos de niños (<5 meses 95%) atendidos en urgencias con IRA baja sugerente de etiología VRS, durante estación 1995 a 1996	Pruebas evaluada: - Directigen RSV (EIA) - IFD para VRS (Imagen), influenza, parainfluenza y adenovirus. Confirmación de discordancias con Directigen Pruebas de referencia: - Cultivo viral Positivo si cultivo (10,3%) o IFD (52,4%) positivos Ppre: Cutivo o IFD (53%)	Validez de Directigen RSV: - Se 71% (63 a 79); Es 91% (89 a 93); VPP 85%; VPN 80%; CP+ 7,89; CP- 0,32 Validez de IFD: - Se 98% (98,3 a 97,7); Es 100% (97 a 100); VPP 100%; VPN 99%; CP- 0,02 - El 68% de los falsos negativos ingresaron sin aislamiento especial.	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita - Criterio de positivo inadecuado. Incurrir en posible sesgo de incorporación. Las estimaciones pueden estar sesgadas. - Sorprendente bajo rendimiento del cultivo (teórico patrón de referencia) Importancia clínica: evidencia indirecta de que el porcentaje de falsos negativos podría originar una exposición hospitalaria al VRS (68% de los falsos negativos). Baja sensibilidad de Directigen RSV. Estimaciones de validez de la IFD no válidas. Conflictos de intereses: no constan
MacFarlane ¹⁰⁶ 2005 Reino Unido	Transversal 3/5 (a,b,c)	Nasofaríngeos (NF) e hisopo nasal (HN) pareados de 88 niños < 6 meses atendidos en urgencias por bronquiolitis aguda en Rotherham (Reino Unido) Sin fechas	Prueba evaluada: - Recogida por NF o HN Prueba de referencia: - Positividad por IFD en cualquiera de las muestras por cualquier método de recogida Ppre 38% (33/88) Se valoró disconfort en la recogida con escala FLACC	Índice Kappa de Cohen entre métodos de recogida 0,68 (0,52 a 0,85) Validez diagnóstica: - NF: Se 97% (85 a 100); - HN: Se 67% (51 a 83) p=0,0014 Menor disconfort en la recogida con HN (p<0,0001)	Limitaciones: - No describe clínica de los casos - No hay fechas de realización del estudio - El patrón de referencia es relativo Importancia clínica: El HN no permitió la detección de VRS en la tercera parte de casos confirmados. Aunque es más molesto para los niños es preferible utilizar el aspirado nasofaríngeo como método de recogida de muestras Conflictos de intereses: no declarados

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Mackie ¹⁰⁷ 2001 Reino Unido	Transversal 2/5 (c,e)	2193 muestras de aspirados nasofaríngeos niños <2 años (media 9 meses). Cribado vírico en unidad corta estancia adyacente a Urgencias pediátricas Epidemia de 3 Inviernos 1996-97, 1997-98 y 1998-99 (inicio uso si >20 IFD+ por semana en nuevos ingresos) Glasgow (Reino Unido)	Prueba evaluada: - Detección antígeno por EIA (Abbott TESTPACK VRS) Prueba de referencia: - Inmunofluorescencia directa (IFD) con anticuerpos monoclonales específicos frente a VRS Si negativa se hacia IFD de otros virus (influenza, parainfluenza, adenovirus y <i>Chlamydia</i>) Ppre: Invierno 1: 49,3% Invierno 2: 49,7% Invierno 3: 40,7%	Validez diagnóstica: Se 89% (86,6 a 92,4); Es 93% (92 a 96); CP+ 12,7 CP- 0,12 VPP 93%; VPN 90%; Post- 10%	Limitaciones: - La prueba de referencia puede ser apropiada pero es más válido el cultivo viral e identificación por inmunofluorescencia. - No explicita si la valoración de la prueba de referencia fue ciega: posible sesgo de revisión. - Muestra no parece representativa de bronquiolitis (niños vistos por cualquier causa) - Sesgo de verificación: los resultados discordantes se repiten en el laboratorio de virología y sólo a las muestras negativas para VRS se les realiza IFD para otros virus respiratorios y <i>Chlamydia spp</i> Importancia clínica: un resultado positivo parece aceptable pero la alta Ppos- (10%) no permite descartar la infección e implicaría aislar a todos los niños con clínica respiratoria compatible. Coste cribado 5.000 libras en consumibles (TESTPACK VRS) más carga de trabajo de enfermería Conflictos de intereses: No declarados
Mackie ¹⁰⁸ 2004 Reino Unido	Transversal 3/5 (a,c,e)	306 muestras de aspirados nasofaríngeos niños <2 años (media 6,9 meses) en admitidos en Urgencias pediátricas Epidemia de Invierno 2002-2003 Aberdeen (Escocia) No descripción de la muestra ni motivo de ingreso	Prueba evaluada: - Detección antígeno por Binax NOW RSV (Inmunocromatografía) realizado por duplicado (urgencias y laboratorio) Prueba de referencia: - Inmunofluorescencia directa (IFD) con anticuerpos monoclonales específicos frente a VRS; Si era negativa se hacia IFD de otros virus Ppre 38,2%	Validez diagnóstica por personal de Urgencias: Se 87% (80 a 92); Es 94% (89 a 96); CP+ 13,7 (7,9 a 23,8); CP- 0,14 (0,09 a 0,22) Ppos+ 89,5% (83 - 94); Ppos- 7,8% (4,8 - 12,5) Validez diagnóstica por personal del laboratorio: Se 92%; Es 94%; CP+ 14,5 (8,4 a 25,2); CP- 0,08 (0,04 a 0,15) Ppos+ 90%; Ppos- 4,8%	Limitaciones: - La prueba de referencia puede ser apropiado pero es más válido el cultivo viral e identificación por inmunofluorescencia. - No explicita si la valoración de la prueba de referencia fue ciega: posible sesgo de revisión. - Muestra no parece representativa de bronquiolitis (niños vistos por cualquier causa) - Sesgo de verificación: los resultados discordantes se repiten en el laboratorio de virología y sólo a las muestras negativas para VRS se les realiza IFD para otros virus respiratorios y <i>Chlamydia spp</i> Importancia clínica: No aporta información sobre beneficios o riesgos de resultados verdaderos o falsos Aceptable especificidad, pero Ppos- insuficiente, aunque mejora cuando se maneja por personal del laboratorio; Los autores alertan sobre su elevado coste (6,5 libras/test). Conflictos de intereses: no declarados

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Mokkapati ¹⁰⁹ 2007 USA y Holanda	Transversal 2/5 (a,c)	78 aspirados nasofaríngeos de pacientes con sospecha de infección por VRS (56% <2 años)	Pruebas evaluada: - UPlink-RSV; UPR, Ora-Sure (detección de Ag con lector automático laser infrarrojo) - Directigen-RSV (EIA) Pruebas de referencia: - Cultivo viral - Discordancias: RT-PCR Ppre: 24,4%	Estudio previo de reproducibilidad acuerdo observado 95%. UPlink-RSV: - Se 94,7% (75,4 a 99,1); Es 96,6% (88,5 a 99,1); VPP 90,0%; VPn 98,3%; CP+ 27,85; CP- 0,05 Validez de Directigen-RSV: - Se 80%; Es 100%; VPP 100%; VPn 93,5% (análisis ofrecido por los autores que no concuerda con los recuentos ofrecidos); CP- 0,20	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita. No se detalla la época de las muestras. - Patrón de referencia con sesgo de revisión (RT-PCR en casos con antígeno positivo y cultivo negativo) que podría sobreestimar la especificidad - Insuficiente tamaño muestral para mostrar diferencias significativas entre técnicas - El análisis de validez de Directigen no concuerda con los recuentos presentados en las tablas. Importancia clínica: No aporta información de beneficio de los resultados verdaderos o falsos. Limitada sensibilidad de Directigen-RSV, pero aceptable de UPlink-RSV. Discordancia de esta técnica con los resultados de otras técnicas similares. Conflictos de intereses: no constan
Myers ⁷⁴ 2008 Suiza	Transversal 2/5 (a,c)	Nasofaríngeos de 77 niños hospitalizados por bronquiolitis aguda en hospital terciario Sólo se incluyeron 41 en los que se detectó VRS por cultivo viral (edad media 4 meses). Ginebra (Suiza)	Prueba evaluada: - Detección antígeno por Becton Dickinson DIRECTIGEN VRS (EIA) en las primeras 12 h del ingreso - Repite el día 3, si detección antígeno negativa se levanta aislamiento y si positiva se repite cada 48h hasta que sea negativo o hasta que el niño es dado de alta Prueba de referencia: - Cultivo viral (CV) en nasofaríngeos congelados. Se realizó con posterioridad a la prueba a testar - La PCR se utilizó para filliar el resto de virus Ppre 49%	La PCR detectó VRS-A en 25/41 (61%), VRS-B en 12/41 (29,3%), VRS-A y B en 2/41 (4,8%) y negativa en otros dos. Validez diagnóstica (día 3 postingreso): - Se 60%; Es 76% ; CP+ 2,5 ; CP- 0,53; Ppos+ 70%; Ppos- 33% Porcentaje de negativos adicionales en seguimiento Día 3: Cultivo 51,2% vs DIRECTIGEN 56,1% Día 5: Cultivo 26,8% vs DIRECTIGEN 31,7% Día 7: Cultivo 2,4% vs DIRECTIGEN 2,4% CV fue negativo con una media de 3,7 días (mediana 3)	Limitaciones: - Datos primarios para tabla 2x2 ocultos (no se pueden obtener IC95%) - Muestra muy pequeña. Dicen que incluyen niños <5 años pero edad media es de 4 meses. Se supone que en los niños mayores no se realizó el cultivo viral confirmatorio y por eso no se incluyeron. - Especificidad baja puede ser debido al aumento de falsos positivos en las muestras congeladas para cultivo viral Importancia clínica: evidencia indirecta de que la alta Ppos- (33%) no permite descartar la infección. La política de levantar los aislamientos no puede basarse en los resultados de esta prueba rápida Conflictos de intereses: no declarados

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Ong ¹¹⁰ 2001 Reino Unido	Transversal 3/5 (a,b,c)	Nasofaríngeos de 50 niños hospitalizados por bronquiolitis <44 semanas (media 14 semanas) en enero 2000 Belfast (Reino Unido)	Prueba evaluada: - PCR en nasofaríngeos congelados. Prueba de referencia: - Positividad por Inmunofluorescencia directa (IFD) al ingreso Ppre 54% (27/50)	PCR: Detección de subtipos de VRS (20 subtipo A y 8 del B), influenza A (3 casos), picornavirus (11), rinovirus (9 de 11 picornavirus) y 1 <i>Chlamydia</i> . Coinfección en 5 casos Validez diagnóstica: - No parámetros de rentabilidad diagnóstica porque la prueba a testar es más sensible que la de referencia - IFD: 27/50 (54%) - PCR 28/50 (56%). Sólo dos casos más detectados - Índice Kappa de Cohen 0,88 (0,75 a 1) - Validez de IFD vs PCR: Se 93%; Es 95,5%; PC+20,4; CP- 0,07	Limitaciones: - Muestra muy pequeña - Prueba de referencia es menos válida que la evaluada; no permite estimar validez Importancia clínica: No aporta información sobre beneficios o riesgos de resultados verdaderos o falsos. La PCR sólo detecta dos casos más que la IFD, por lo que su utilidad en el aislamiento por cohortes en epidemias de invierno es incierta Conflictos de intereses: no declarados
Pérez-Ruiz ¹¹¹ 2003 España	Transversal 2/5 (a,e)	40 lavados nasales consecutivos de niños <2 años con IRA Hospital Virgen Nieves Granada (España) Dic 2001-marzo 2002	Pruebas evaluadas: - Detección antígeno por enzimoanálisis Abbott TESTPACK VRS - Detección antígeno por inmunocromatografía Meridian ImmunoCard STATRSV Prueba de referencia: - Cultivo viral (CV) por método shell-vial Ppre 60%	Validez diagnóstica Abbott TESTPACK VRS vs CV: - Se 96% (80 a 99); Es 94% (72 a 99); CP+ 15,3 (2,3 a 102); CP- 0,04 (0,01 a 0,3) - Ppos+ 96% (80 a 99); Ppos- 6,2% (1,1 a 28) - Índice Kappa de Cohen: 0,9 (0,76 a 1) Validez diagnóstica Meridian ImmunoCard STATRSV vs CV: - Se 75% (55 a 88); Es 62,5% (38,6 a 81,5); CP+ 2 (1 a 3,9); CP- 0,4 (0,2 a 0,85) - Ppos+ 75% (55 a 88); Ppos- 37,5% (18,5 a 61,4) - Índice Kappa de Cohen: 0,38 (0,08 a 0,67)	Limitaciones: - No información clínica de los niños incluidos (posible sesgo de selección). Importancia clínica: No aporta información sobre beneficios o riesgos de resultados verdaderos o falsos. Validez de TestPack similar a la obtenida por Mackie (2001), aunque con menor Ppos- (6,2%) Conflictos de intereses: no declarados
Reina ¹¹² 2004 España	Transversal 3/5 (a,c,e)	4950 nasofaríngeos de niños <14 años atendidos en urgencias por bronquiolitis aguda en hospital terciario Palma de Mallorca (España) Noviembre-marzo 1995-2002	Prueba evaluada: - Detección antígeno por Becton Dickinson DIRECTIGEN VRS (EIA) Prueba de referencia: - Cultivo viral por método shell-vial (SV). Los nasofaríngeos positivos para antígeno y negativos para shell-vial fueron reinoculados en cultivo celular para resto de virus respiratorios Ppre 31,9%	Validez diagnóstica: - Se 81% (79 a 83); Es 97,5% (97 a 98); CP+ 33 (26 a 40); CP- 0,2 (0,18 a 0,22) - Ppos+ 94% (92 a 95); Ppos- 8,4% (7,5 a 9,3) Los parámetros de rentabilidad diagnóstica no se alteran de forma estadísticamente significativa a lo largo de los diferentes meses y periodos epidémicos estudiados	Limitaciones: - Aunque en el resumen dicen que son niños con bronquiolitis, en material y métodos no explicitan la muestra ni la clínica y aluden a niños con <14 años atendidos en urgencias - Posible sesgo de revisión por reinoculación de los negativos. Importancia clínica: No aporta información sobre beneficios o riesgos de resultados verdaderos o falsos. Aceptable especificidad, insuficiente sensibilidad. Mejor validez que la obtenida por Myers 2008 Conflictos de intereses: no declarados

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Reis ¹¹³ 2008 Brasil	Cohortes 3/5 (a,c,e)	316 aspirados nasofaríngeos de 173 niños sanos seguidos desde el nacimiento hasta los 2 años cuando presentaban síntomas de IRA (ninguno ingresado) de Dic 2003 a Sep 2005	Pruebas evaluada: - IFD (Imagem DAKO) - Cultivo viral Pruebas de referencia: - RT-PCR Ppre: 11,1% (PCR)	Validez de IFD vs RT-PCR: - Se 68,6% (52,0 a 81,4); Es 99,6% (98,0 a 99,9); VPP 96,0%; VPN 96,2%; CP+192,69; CP- 0,23 Sensibilidad relativa de Cultivo viral vs RT-PCR: - Se 58,8% (42,2 a 73,6)	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita. Casos de IRA no ingresados. - Prevalencia de VRS baja. El VPN se sobreestima Importancia clínica: No aporta información de beneficio de los resultados verdaderos o falsos. Baja sensibilidad de la IFD con respecto la RT-PCR. Baja sensibilidad relativa del cultivo viral Conflictos de intereses: financiado con becas públicas
Schauer ¹¹⁴ 2007 Alemania	Transversal 5/5 (a,b,c,d,e)	CI: aspirados nasofaríngeos de 1.600 pacientes <3 años ingresados con crup, bronquitis, bronquiolitis (clínica definida), neumonía o <6 meses con apnea, en 3 hospitales pediátricos de referencia, entre Nov 1999 a Oct 2001	Pruebas evaluada: - Directigen RSV (EIA) - Abbott Test Pack (EIA) - Pathfinder RSV ELISA Kit (EIA) - Covariables: edad, centro, sexo, clínica, SatO2, Proteína C Reactiva, VSG y RX tórax Pruebas de referencia: - Multiplex PCR para VRS, parainfluenza e influenza Ppre: 38,8%	Validez global de las 3 pruebas: - Se 66,2% (62,3 a 69,9); Es 89,9% (87,8 a 91,7); VPP 80,6%; VPN 80,7%; CP+ 6,5 (5,4 a 7,9); CP- 0,38 (0,34 a 0,42) Covariables que influyen en la sensibilidad: Centro (prueba empleada): - Directigen RSV (n=240): Se 54,8% (44,2 a 65,2); Es 93,2% (87,9 a 96,7); VPP 83,6%; VPN 76,5%; CP+ 8,1 (4,3 a 15,1); CP- 0,48 (0,39 a 0,61) - Abbott Test Pack (n=661): Se 68,9% (63,0 a 74,3); Es 92,0% (88,9 a 94,5); VPP 85,8%; VPN 80,8%; CP+ 8,6 (6,1 a 12,2); CP- 0,34 (0,28 a 0,40) - Pathfinder RSV ELISA (n=669): Se 67,5% (61,3 a 73,2); Es 86,9% (83,4 a 89,9); VPP 74,8%; VPN 82,3%; CP+ 5,2 (4,0 – 6,7); CP- 0,37 (0,31 – 0,45) Sensibilidad por Edad: 0-3 m 80%; 3-6 m 70%; 6-12 m 64,2%; 0-1 años 71,8%; 1-2 años 56,5%; 2-3 años 38,3%;	Limitaciones: - Cada técnica rápida fue realizada en un centro diferente, por lo que las diferencias intrínsecas de las pruebas puede añadirse otras no controladas - Muestra constituida por un conjunto de IRA Importancia clínica: No aporta información de beneficio de los resultados verdaderos o falsos. Evidencia directa de la baja sensibilidad de Directigen RSV, Abbott Test Pack y Pathfinder RSV ELISA Kit. Evidencia directa de la disminución de la sensibilidad de las pruebas al aumentar la edad; esto puede estar relacionado con el descenso de la prevalencia y cambios en la calidad de las muestras al aumentar la edad. Conflictos de intereses: parcialmente financiado por Wyeth Pharma y Abbott.

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Selvarangan ¹¹⁵ 2008 USA	Transversal 3/5 (a,c,e)	99 muestras de aspirados nasofaríngeos de niños (edad no especificada) Kansas City (USA) No descripción de la muestra En pico de prevalencia por VRS 2004-2005	Pruebas evaluadas: - Becton Dickinson DIRECTIGEN EZ RSV (Inmuncromatografía) - Binax NOW RSV (Inmuncromatografía) Prueba de referencia: - Cultivo viral (CV) por método shell-vial. A muestras con CV negativo que fueron positivas para cualquiera de las dos pruebas a testar se hizo PCR frente a VRS Ppre 52.5%	Validez de DIRECTIGEN EZ RSV vs cultivo viral y/o PCR: - Se 90,4% (79,4 a 96); Es 94% (83 a 98); CP+ 14 (4,7 a 42,5); CP- 0,1 (0,04 a 0,24) - Ppos+ 94% (84 a 98); Ppos- 10% (4,4 a 22) - Indice Kappa de Cohen 0,84 (0,73-0,95) Validez de Binax NOW RSV vs cultivo viral y/o PCR: - Se 90,4% (79,4 a 96); Es 100% (92,4 a 100); CP- 0,1 (0,04 a 0,22) - Ppos+ 100%; Ppos- 9,6% (4,2 a 21) - Indice Kappa de Cohen 0,9 (0,8 a 0,99)	Limitaciones: - La prueba de referencia puede ser apropiado pero debería haberse hecho la PCR de VRS a todos las muestras no sólo a los cultivos virales negativos - No explicita si la valoración de la prueba de referencia fue ciega: posible sesgo de revisión. - No información clínica de los niños incluidos (posible sesgo de selección). Importancia clínica: No aporta información sobre beneficios o riesgos de resultados verdaderos o falsos. Debido a la alta Ppos- (10%) no permite descartar la infección e implicaría aislar a todos los niños con clínica respiratoria compatible Conflictos de intereses: Becton Dickinson patrocinó el estudio
Shetty ¹¹⁶ 2003 USA	Transversal 3/5 (a,c,e)	1670 nasofaríngeos de niños hospitalizados por IRA baja en hospital infantil de Stanford (California) Jun 1997 a May 2000 Se incluyeron 1557 para estudio pero sólo en 1069 se realizó IFD y cultivos virales de forma simultánea. Además se revisaron retrospectivamente 140 historias clínicas de niños con cultivos virales o IFD positivos del mismo periodo	Prueba evaluada: - IFD: VRS, influenza A y B, adenovirus y parainfluenza Prueba de referencia: - Cultivos virales (CV) en nasofaríngeos Ppre - VRS: 12,7% - Cualquier virus: 21% (del total de virus el 49% fueron VRS, 15% parainfluenza, 14% influenza A, 8% rinovirus, 4% adenovirus, 4% enterovirus y 1% influenza B).	Validez diagnóstica IFD VRS: - Se 90% (83 a 93); Es 99% (99 a 100); CP+ 167 (70 a 402); CP- 0,1 (0,06 a 0,17); Ppos+ 96% (91 a 98); Ppos- 1,5% (0,9 a 2,5) Parámetros diagnósticos IFD cualquier virus respiratorio: - Se 84% (79 a 88); Es 99% (98 a 100); CP+ 102 (48 a 213); CP- 0,16 (0,12 a 0,21); Ppos+ 96,4% (93 a 98); Ppos- 4% (2,9 a 5,5) Rendimiento clínico (revisión de casos con CV+; 63% VRS): - Media edad 8,6 meses. 79% < 1 año de edad - 82/140 (59%) fueron bronquiolitis agudas, 32 (23%) neumonías y 7 (5%) crup - Media estancia hospital niños con CV+: 3,6 días y media de tiempo envío de nasofaríngeo para IFD y recepción resultado por médico: 12,3 horas. Media de tiempo envío de nasofaríngeo para CV y recepción resultado por médico: 7,7 días. - Los antibióticos, prescritos inicialmente en 102/140 (73%), se retiraron en 49/102 (48%) en las primeras 48 horas del ingreso cuando se recibió la IFD positiva con cultivos bacterianos negativos. - El CV no influyó en la toma de decisiones médicas	Limitaciones: - Ppre baja, consecuencia de incluir IRA en general de niños en los que no se explicita la edad - El estudio clínico es de escasos niños y retrospectivo. No se comenta las causas de prescripción antibiótica Importancia clínica: La recepción en las primeras 48 horas del ingreso de una IFD positiva con cultivos bacterianos negativos parece que induce a retirar el antibiótico prescrito en la mitad de los casos. Por el contrario el cultivo viral no influyó en el manejo de los pacientes Conflictos de intereses: no declarados

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Slinger ¹¹⁷ 2004 Canadá	Transversal 3/5 (a,c,e)	133 aspirados nasofaríngeos de pacientes pediátricos de un hospital en invierno de 2003	Pruebas evaluada: - QuickLab RSV (ahora Clearview RSV test) Inmunocromatografía - Directigen RSV (EIA) Pruebas de referencia: - IFD (Meridian) - Cultivo viral Positivo: IFD o Cultivo + Ppre: 57,8%	Ninguna muestra negativa con IFD dio positiva con cultivo Validez de QuickLab RSV: - Se 93,3% (85,3 a 97,1); Es 95,6% (85,2 a 98,8); VPP 97,2%; VPN 89,6%; CP+ 21; CP- 0,07 (0,03 a 0,16) Validez de Directigen RSV: - Se 80,8% (70,3 a 88,2); Es 100,0% (92,3 a 100); VPP 100,0%; VPN 76,7%; CP- 0,19	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita. - Prevalencia de VRS alta. - 9 muestras presentaron un resultado indeterminado con la IFD; podría distorsionar las estimaciones Importancia clínica: No aporta información de beneficio de los resultados verdaderos o falsos. Baja sensibilidad de Directigen RSV, menor que la de QuickLab RSV, a expensas de pérdida de especificidad (diferencias significativas). Conflictos de intereses: no constan
Tillmann ¹¹⁸ 2007 Alemania	Transversal 0/5	251 nasofaríngeos de niños hospitalizados por IRA. Sin especificar edad ni clínica Bonn (Alemania)	Pruebas evaluadas: - NOW ELISA Inverness - PCR casera - PCR-Nuclisens EasyQ NASBA (bioMerieux) Prueba de referencia: - PCR- Nuclisens EasyQ NASBA (bioMerieux) Ppre: 80/251(31,9%)	Positividad sobre total de la cohorte: - NOW Elisa: 52/251 (21%); PCR casera 62/251 (24,7%) y PCR- Nuclisens EasyQ NASBA 80/251 (31,9%) Validez de NOW Elisa Inverness vs PCR- Nuclisens EasyQ NASBA - Se 65% (54 a 75); Es 97,7% (94 a 99); CP+ 28 (10 a 74); CP- 0,36 (0,27 a 0,48); Ppos+ 93% (83 a 97); Ppos- 14,4% (10 a 20) Validez de PCR casera vs PCR- Nuclisens EasyQ NASBA: - Se 77,5% (67 a 85,3); Es 99,4% (97 a 100); CP+ 132 (19 a 938); CP- 0,23 (0,15 a 0,34); Ppos+ 98,4% (91 a 99,7); Ppos- 9,6% (6,2 a 14,6) Concordancia: - Entre las 3 técnicas 53,7% - PCR casera - Nuclisens EasyQ NASBA 76,2% - PCR casera - NOW Elisa 78,7% - Nuclisens EasyQ NASBA - NOW Elisa 60%	Limitaciones: - No información clínica de los niños incluidos (posible sesgo de selección). Ppre baja, probablemente por incluir niños con IRA - Una de las pruebas a valorar (NASBA) se toma como prueba de referencia. - Muy difícil extraer datos primarios e IC de la concordancia entre pruebas - Se ha pretendido valorar los parámetros diagnósticos de la PCR-NASBA considerando como patrón ELISA o PCR casera positivos sin ofrecer datos primarios Importancia clínica: No aporta información sobre beneficios o riesgos de resultados verdaderos o falsos. Tanto la prueba de NOW Elisa como PCR casera sirven más para confirmar que para descartar (Ppos- altas > 10%) Conflictos de intereses: se explicita que no hay. No obstante se declara que bioMerieux sufragó parcialmente el estudio

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Waner ¹¹⁹ 1990 USA	Transversal 3/5 (a,c,e)	315 nasofaríngeos de niños <1 año atendidos por bronquiolitis o neumonía Oklahoma (USA) Sin fecha de realización ni estacionalidad	Prueba evaluada: - Detección antígeno por Becton Dickinson DIRECTIGEN VRS (EIA) Prueba de referencia: - Cultivo viral (CV) en nasofaríngeos, IFD (mezcla de anticuerpos monoclonales) o ambas. Ppre 26% (VRS); 37%	Validez de DIRECTIGEN VRS vs CV: - Se 91,4% (83 a 96); Es 84,2% (79 a 88); CP+ 5.8 (4,3 a 7,8); CP- 0,1 (0,05 a 0,21); Ppos+ 67% (57 a 75); Ppos- 3,4% (1,7 a 6,9) - Índice Kappa de Cohen 0,67 (0,58 a 0,76) Validez de DIRECTIGEN VRS vs IFD: - Se 87,3% (79,4 a 92,4); Es 91% (85,6 a 94,3); CP+ 9,5 (5,9 a 15,2); CP- 0,14 (0,08 a 0,23); Ppos+ 85% (77 a 90,4); Ppos- 7,6% (4,5 a 13) - Índice Kappa de Cohen 0,78 (0,7 a 0,85) Validez de DIRECTIGEN VRS vs CV y/o IFD: - Se 86% (78 a 91,2); Es 90,4% (85,7 a 94); CP+ 9 (6 a 14); CP- 0,16 (0,1 a 0,25); Ppos+ 82% (74 a 88); Ppos- 7,4% (4,5 a 12) - Índice Kappa de Cohen 0,75 (0,68 a 0,83)	Limitaciones: - No información clínica de los niños incluidos (posible sesgo de selección). - Ppre baja. - No se explicita la época del año del reclutamiento de los niños Importancia clínica: No aporta información sobre beneficios o riesgos de resultados verdaderos o falsos. Baja validez de Directigen respecto al Cultivo viral. Discordancia de resultados entre estudios sobre la misma prueba. Conflictos de intereses: no declarados
Wyder-Westh ¹²⁰ 2003 Suiza	Transversal 2/5 (a,c)	30 aspirados nasofaríngeos de pacientes pediátricos durante estación 2002-2003	Pruebas evaluada: - RSV OIA assay (Termo BioStar) inmunoensayo óptico - Binax NOW RSV (inmuncromatografía) - IFD (Light Diagnostics) Pruebas de referencia: - Cultivo viral (shell vial) - En discordancias con cultivo negativo RT-PCR Ppre: 73,3%	En 2 casos con cultivo negativo la RT-PCR fue positiva. Validez de RSV OIA: - Se 87,5%; Es 75,0%; VPP 90,5%; VPN 66,7%; CP+ 3,50; CP- 0,17 Validez de Binax NOW RSV: - Se 86,4%; Es 100%; VPP 100%; VPN 72,7%; CP- 0,14 Validez de IFD: - Se 95,5%; Es 100%; VPP 100%; VPN 88,9%; CP- 0,05	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita - Muestra muy pequeña sujeta a error aleatorio - Probabilidad preprueba sorprendentemente alta. Muestra podría no ser representativa - Patrón de referencia con sesgo de revisión (RT-PCR en casos con antígeno positivo y cultivo negativo) que podría sobreestimar la especificidad - No ofrecen los recuentos para estimar intervalos de confianza Importancia clínica: No aporta información de beneficio de los resultados verdaderos o falsos. Limitada sensibilidad de OIA assay Termo BioStar y Binax NOW. Diferencias entre sí y con IFD no valorables por escasa muestra. Baja especificidad de RSV OIA. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Patrón de referencia Prob. preprueba	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Ppost) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de intereses)
Prueba diagnóstica: Pruebas de diagnóstico rápido de infección por VRS					
Zheng ¹²¹ 2004 USA	Transversal 2/5 (a,c)	89 muestras (85 aspirados nasales, 3 LBA y 1 esputo) de 84 pacientes de 2 meses a 17 años atendidos en un hospital pediátrico entre Ene 2002 a Mar 2003	Pruebas evaluada: - Directigen RSV (EIA) - Directigen EZ RSV (inmuncromatografía) - Binax Now RSV (inmuncromatografía) Pruebas de referencia: - Cultivo viral (shell vial) - Si cultivo- RT-PCR (Hexaplex Mutiplex Prodesse) Ppre: 41,5% (cultivo)	Cuatro muestras negativas con cultivo fueron positivas con RT-PCR (Ppre corregida 46%) Validez de Directigen RSV vs cultivo - Se 86,5%; Es 88,5%; VPP 84,2%; VPN 90,2%; CP+ 7,52; CP- 0,15 Validez de Directigen EZ RSV vs cultivo - Se 86,5%; Es 92,3%; VPP 88,9%; VPN 90,6%; CP+ 11,23; CP- 0,15 Validez de Binax Now RSV vs cultivo - Se 94,6%; Es 88,5%; VPP 85,4%; VPN 95,8; CP+ 8,23; CP- 0,06	Limitaciones: - Muestra de pacientes no descrita - El patrón de referencia utilizado para los cálculos no considera las muestras positivas para RT-PCR. Puede haber pequeños errores en las estimaciones. La presentación de resultados resulta confusa, limitando la corrección de los cálculos Importancia clínica: No aporta información de beneficio de los resultados verdaderos o falsos. Limitada sensibilidad de Directigen RSV Directigen EZ RSV y Binax NOW. Diferencias entre sí no valorables por escasa muestra. Conflictos de intereses: pruebas empleadas cedidas por los laboratorios fabricantes

Tablas de evidencia sobre Pruebas Diagnósticas: Radiografía de Tórax, Pulsioximetría, Pruebas de Cribado de Infección.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Radiografía de tórax					
Bordley ⁹² 2004 USA	Revisión Sistemática 2/5 (a, c)	Búsqueda en MEDLINE y Cochrane desde 1980 a 2002 de artículos en inglés sobre diagnóstico, tratamiento o profilaxis de bronquiolitis (revisión de resúmenes de 797 citas) CI: estudios sobre diagnóstico (17) o ensayos clínicos (65) que incluyeran resultados de interés clínico analizables sobre criterios diagnósticos, etiología, técnicas microbiológicas, predictores de gravedad u otras pruebas complementarias	Pruebas evaluadas: - Radiología de tórax, hemograma Prueba de referencia: - Gravedad, uso de antibióticos, diagnóstico Ver en las tablas correspondientes a pruebas de diagnóstico rápido de VRS y en la de factores pronósticos otros resultados de este estudio	Rendimiento de la RX de tórax - 17 estudios incluyen RX de tórax a todos los pacientes, pero en la mayoría no se documentan los hallazgos y su repercusión Resumen los resultados de 4 estudios incluidos en tablas de esta revisión. Los principales hallazgos son: - La presencia de atelectasia o hiperinsuflación se asocia a enfermedad grave - Asociación etiología viral con RX normal - La RX alterada se asocia con uso de antibióticos, aunque no se evalúa la utilidad de dicho tratamiento - El uso de RX de tórax se asocia a mayor diagnóstico de neumonía o IRA alta y menor de bronquiolitis Rendimiento del hemograma: - 10 estudios incluyen hemograma en todos los pacientes pero no se documentan los hallazgos ni su repercusión. - Un estudio incluido en esta revisión encuentra asociación entre leucocitosis y diagnóstico de bronconeumonía o neumonía lobar	Limitaciones: - Términos y amplitud de búsqueda limitados. No detalles de los resultados de búsqueda. - Restricción de idioma (inglés). - La evaluación de la heterogeneidad en pruebas diagnósticas no está garantizada. - Algunas de las pruebas de referencia consideradas como "gold estándar" son variables entre estudios - No se realiza análisis de calidad metodológica ni análisis agrupados. Importancia clínica: No se aporta información sobre los beneficios-riesgos de los resultados verdaderos-falsos, ni de su impacto clínico. Esta revisión no ofrece información conjunta sobre la utilidad de las pruebas evaluadas. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Radiografía de tórax					
Brooks ¹²² 1999 USA	Cohortes retrospectivo Casos y controles anidado 2/5 (a,d)	CI: Registros de ingresos por infección VRS, ≥35 semanas de gestación, desde 1985 a 1994 en niños <1 año. Casos: 16 niños ingresan en UCI Controles: 2 controles (32) por caso que no ingresan en UCI por fecha ingreso, sexo, edad y raza. CE: Excluyen cardiopatías congénitas, DBP, inmunodeficiencia pretérmino con deterioro clínico.	Pruebas evaluadas: - SatO2, RX tórax en primeras 12 horas - Covariables: clínica Criterio de evaluación: - Ingreso en UCI.	77% de ingresos fueron a término y un 1,8% (17) precisaron UCI Factores de riesgo de ingreso en UCI: Casos vs controles - No diferencias por distrés respiratorio: 88% vs 66%; apnea 0 vs 13%; fiebre 0 vs 19% - No diferencias por hallazgos en RX tórax: hiperinsuflación (50% vs 50%; OR 1,00; 0,30 a 3,32); Infiltrado (31% vs 19%; OR 1,97; 0,50 a 7,83); ambos (6% vs 9%; OR 0,64; 0,06 a 6,74) - Frecuencia respiratoria (media): 63 vs 50; p=0,02 - SatO ₂ (media): 88% vs 93%; p=0,01 - Curva ROC para Frecuencia respiratoria y SatO ₂ cercana al 50%	Limitaciones: - Escaso tamaño muestral. - El emparejamiento no permite controlar covariables, que no son ajustadas de forma multivariante - No se recoge información de otras enfermedades concomitantes ni de tratamientos instaurados. - Los parámetros utilizados no permiten discriminar los niños que se van a deteriorar (también influye la escasa potencia del estudio) - Se excluyen prematuros <35 sem Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de escasa capacidad predictiva de ingreso en UCI de la frecuencia respiratoria y SatO2. Escasa potencia del estudio Conflictos de intereses: no constan
Domingo ¹²³ 2005 España	Cohortes retrospectivo 2/5 (a, c)	Lactantes <2 años que ingresan por BA (McConnochie): 271 lactantes, 62 prematuros (8 con displasia), 8 son cardiópatas. Hay criterios de ingreso y de alta. Ene-99 a Dic-99 CE: No constan	Pruebas evaluadas: - RX tórax (atelectasia o neumonía) - Covariables: VRS por test rápido (inmuncromatografía), edad, sexo, prematuridad, cardiopatía, broncodisplasia, fiebre, escala de gravedad (Hospital San Juan de Dios: 0-16 puntos) al ingreso y máxima, analítica Criterio de evaluación: Ingreso < o > 3 días Realizan estudio analítico bivalente, pruebas diagnósticas (Se, Es). No realizan análisis de regresión	VRS+: 183 (67%). Ingresan ≤3 días: 73 (grupo I) y >3 días: 198 (grupo II). Comparación entre grupos: hay diferencias significativas, de menor a mayor: escala gravedad al ingreso (5,7 vs 6,4; p: 0,031), prematuridad (OR: 2,6 (1,2 a 5,6)), VRS+ (OR: 2,5 (1,4 a 4,4)), Fiebre (OR: 2,2 (1,3 a 4,0)), Edad (3,4 vs 2,7 meses; p: 0,003), Rx de tórax alterada (Ppre 31,3%; OR: 3,4 (1,7 a 6,8)), escala gravedad máxima (5,9 vs 7,25; p< 0,001), Analítica (OR: 5,5 (2,8 a 11,1)), Antibioterapia (OR: 3,5 (1,7 a 7,3)), Oxigenoterapia (OR: 5,8 (3,3 a 10,4)), Necesidad de sonda NG (OR: 14,2 (5,5-36,6)) Factores de riesgo de estancia prolongada: Prematuridad, Edad inf 2 m, VRS+, T ^o > 38°, escala gravedad ≥6, Rx tórax alterada. La presencia de al menos 3 de estos criterios Se: 63,5%; Es: 79,5%; para 2 factores Se: 89,8% y Es: 46,6% (no aporta recuentos de estos cálculos)	Limitaciones: - Muestra homogénea de ingresados por BA, pero no incluye variables de confusión (tabaco, ant familiares, guardería). - A pesar de un buen diseño en el estudio (criterios de inclusión, de ingreso), hay mala expresión de resultados: no aportan datos de OR, no realizan ORa. - Los factores predictivos se realizan por Se, Es, no por regresión; no hay tablas añadidas Importancia clínica: evidencia indirecta de asociación entre estancia >3 días y prematuridad, VRS+, edad. No aporta datos concluyentes sobre su capacidad predictiva; Conflicto de intereses: No constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Radiografía de tórax					
Dawson ¹²⁴ 1990 Nueva Zelanda	Cohortes 3/5 (a,c,d)	CI: 153 niños entre 28 días y 22 meses ingresados por bronquiolitis entre 1986 a 1988	Prueba evaluada: - RX de tórax (evaluada por dos radiólogos): hiperinsuflación, atelectasias o infiltrados Criterio de evaluación: - Gravedad: evaluadas por clínicos ciegos al resultado de la RX: categorizada como leve, moderada, grave o muy grave (no criterios)	Se realizaron 101 RX el día del ingreso (66%), de ellas 28 (18%) para descartar neumonía y 3 (2%) para clasificar la gravedad - En 11 casos se observó mínima atelectasia - No se encontró asociación entre el grado de hiperinsuflación o infiltrado y la gravedad La única anotación clínica de interés relacionada fue la de que se descartaba neumonía	Limitaciones: - No constan criterios de bronquiolitis - Los hallazgos radiológicos no se clasifican en categorías distinguibles - La evaluación de gravedad es subjetiva - No se evalúa el impacto sobre el paciente - No se controlan otras covariables de gravedad Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de la falta de asociación entre hallazgos radiológicos y la gravedad. Conflictos de intereses: no constan
El-Radhi ¹²⁵ 1999 Inglaterra	Cohortes 2/5 (a, c)	Lactantes ≥ 1 mes ingresados por BA primer episodio (Criterios de McConnochie): 90 lactantes de 4,4 meses; DE: 2,7 (1-12 meses), con nº de evolución hasta ingreso de 1-13 días. Nov-97 a Feb-98 CE: No constan	Variables evaluadas: - Covariables: Edad, VRS (Directigen RSV), temperatura (fiebre: T ^a >38° en una o >37,8° en dos determinaciones), - Rx de tórax Criterio de evaluación: Necesidad de O ₂ : muy grave (intubación), grave (O ₂), leve (no O ₂) Duración del ingreso Realizan estudio analítico bivariante, no de regresión	Duración de ingreso: 3,1; DE: 1,9 (1-10 días). VRS+: 55 niños (61%) y fiebre: 25 lactantes (28%). 13 fueron prematuros RX alterada en 14,8% de casos afebriles y 60,7% de afebriles; OR: 8,9 (3,2 a 25,2) El grupo febril tenía media de edad más alta (5,3 vs 4 meses; p: 0,033), mayor duración de ingreso (4,2 vs 2,7 días; p< 0,005), mayor gravedad (OR: 6,1 (2,3 a 16,4)) y más Rx tórax patológica (OR: 8,9 (3,2 a 25,2)). No influye prematuridad No hay cardiopatías ni displasias broncopulmonares.	Limitaciones: - Son lactantes ingresados y pequeños (<12 meses) - No es estudio ciego, no hay grupo control? (grupo afebril) no se tienen en cuenta variables de confusión (sólo prematuridad); no hay datos de estudio de otros virus ni de coinfección (justificaría la fiebre) - Mala expresión de resultados: no aportan datos de OR, IC95% ni del análisis de regresión (no hay datos de ORa) Importancia clínica: Con el diseño del estudio no se puede establecer de forma clara la asociación entre fiebre (T ^a > 38°) y gravedad de la BA Conflicto de intereses: No constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Radiografía de tórax					
Farah ¹²⁶ 2002 EEUU	Cohortes 4/5 (a,b,c,e)	<p>CI: 140 lactantes <1 año (de 204 iniciales) con primer episodio de sibilancias en urgencias. De dos Hospitales terciarios pediátricos. Dos inviernos 1994-1996</p> <p>CE: antecedentes indicaban patología previa</p>	<p>Prueba evaluada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RX tórax alterada - Variables predictivas: VRS confirmados por cultivos u "otros" tests; historia de rinorrea, tos, fiebre y aspiración. Pulso, frecuencia respiratoria, temperatura, SatO₂ en oxígeno ambiente, exploración con roncus, sibilancias o soplos. <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RX tórax alterada: infiltrado o atelectasia, interpretada por dos radiólogos ciegos a la clínica <p>Ppre de Rx patológica 17% (pacientes con 1º episodio de sibilantes)</p>	<p>Evaluar la prevalencia de Rx patológica en el primer episodio de sibilancias durante la estación de VRS.</p> <p>24 niños (17%) tuvieron alteración radiológica. 1 anomalía cardiaca (0 a 4) y 23 (16%; 11 a 24%) infiltrados/atelectasia.</p> <p>Factores predictivos de RX tórax alterada: (Razones de prevalencia)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temperatura >38°C: 1,9 (0,9 a 4,1). Frecuencia cardiaca 0,9 (0,4 a 1,8). Frecuencia respiratoria 7,9 (3,3 a 18,5). SatO₂ con aire ambiente 3 (1,4 a 6,3). Rinorrea 4,4 (0,3 a 68), Tos 1,9 (0,3 a 13). Crepitanes 1,7 (0,8 a 3,7). Ruidos respiratorios asimétricos 1,4 (0,6 a 3,4) <p>Validez de los factores predictivos de RX alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temperatura >38°C: Se: 38% (21 a 59). Es: 78% (69 a 84). CP+: 1,7 (0,9 a 3,3). PPost+: 24% (13 a 41) - Frecuencia cardiaca >150 lpm: Se: 50% (31 a 69). Es: 45% (36 a 54). CP+: 0,9 (0,6 a 1,4). PPost+: 15% (9 a 25) - Frecuencia respiratoria >60 rpm: Se: 73% (52 a 87). Es: 84% (76 a 89). CP+: 4,4 (2,7 a 7,2). PPost+: 46% (30 a 62) - SaO₂ <95%: Se: 48% (28 a 68). Es: 81% (73 a 88). CP+: 2,6 (1,4 a 4,6). PPost+: 33% (19 a 51) - Rinorrea: Se: 100% (86 a 100). Es: 10% (5 a 16). CP+: 1,1 (1,044 a 1,2). PPost+: 18% (12 a 26) - Tos: Se: 96% (79 a 99). Es: 9% (5 a 15). CP+: 1,05 (0,94 a 1,2). PPost+: 17% (12 a 25) - Roncus: Se: 50% (31 a 69). Es: 66 (75 a 74). CP+: 1,45 (0,9 a 2,4). PPost+: 22% (12 a 35) - Auscultación asimétrica: Se: 23% (10 a 43). Es: 84 (76 a 89). CP+: 1,4 (0,6 a 3,3). PPost+: 21% (9 a 41) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se describe el grado de acuerdo entre radiólogos - Buscaron las alteraciones radiológicas en pacientes que no quisieron participar y encontraron prevalencia de alteración radiológica del 11%. Estos no diferían en aspectos demográficos, exploración física diagnóstico o ingresos. - No se documenta la infección por VRS, sólo se comprueba que fuera época epidémica - No se controlan posibles sesgos. - No se realiza control multivariante de covariables - No se valora el rendimiento o impacto clínico del diagnóstico radiológico sobre el paciente. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de la escasa capacidad predictiva de RX de tórax alterada de los signos clínicos evaluados. Sólo la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno presentan una significativa validez. No obstante no se evalúa el impacto del diagnóstico radiológico sobre los pacientes.</p> <p>Conflictos de intereses: No constan.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Radiografía de tórax					
Friis ¹²⁷ 1990 Dinamarca	Cohortes 2/5 (a,d)	CI: 128 niños <7 años con sospecha de neumonía (incluye pacientes con bronquiolitis) al ingreso. 100 niños participaron en un ECA de tratamiento antibiótico. Hospital Universitario CE: Antibioterapia previa.	Prueba evaluada: - RX tórax alterada - Variables predictivas: test rápidos virológicos (IFD, EIA o cultivo para VRS, influenza A y B, y Parainfluenza 1 y 3. También RSV-IgM) - Concordancia entre radiólogos. Criterio de evaluación: - RX tórax: patrón de bronconeumonía, neumonía lobar, neumonitis intersticial o peribronquitis. Evaluado por dos radiólogos (la mayoría retrospectiva) PPre: no aplicable	Acuerdo entre radiólogos del 86%. Kappa de 0,70. Patrón de bronconeumonía en 18% virus (+) y 6% virus (-) (p<0,05). Patrón peribronquitis en 25% virus (+) y 46% virus (-) (p<0,025). Patrón normal 21% virus (+) y 8% virus (-) (p<0,05). Estratificados en 4 grupos virus+/bacteria+, virus+/bacteria-, virus-/bacteria+ y virus-/bacteria- los hallazgos radiológicos solo mostraron diferencias significativas (p<0,005) en los porcentajes de RX normales (8%, 33%, 4% y 11% respectivamente).	Limitaciones: - No indican el periodo de estudio. - Muestra inapropiada para el estudio de bronquiolitis - No se conoce la evolución. - No se sabe estrategia de análisis de laboratorio - Los métodos bacteriológicos parecen inapropiados - Tamaño muestral escaso para los subgrupos que realizan. - No se evalúa la capacidad predictiva de los hallazgos microbiológicos - No se evalúa el impacto clínico de los hallazgos radiológicos. Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de la asociación entre identificación de virus y RX de tórax normales en pacientes con sospecha de neumonía. No aporta información de interés para las bronquiolitis. Conflictos de intereses: No constan.
García García ¹²⁸ 2004 España	Cohortes 4/5 (a,b,c,e)	CI: 252 niños <24 meses atendidos en un servicio de urgencias con bronquiolitis (primer episodio de disnea respiratoria, comienzo agudo, signos previos de IRA viral). Octubre 2003- Abril 2004 Madrid CE: cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar previa, enfermedad neuromuscular, tratamiento broncodilatador previo	Prueba evaluada: - RX tórax patológica - Variables clínicas predictivas: sexo, edad, días de evolución, frecuencia respiratoria, presencia de asimetría en auscultación, temperatura, SatO ₂ , presencia de virus respiratorios en aspirado (IFD y PCR). Criterio de evaluación: - Presencia de infiltrado/atelectasia en la radiografía de tórax; Valoración inicial y re-evaluación ciega e independiente (2 radiólogos) Ppre: 14,3% (10,1 a 18,5)	Las únicas variables asociadas a infiltrado-atelectasia en la RX de tórax fueron la temperatura, la SatO ₂ y la decisión de ingreso inicial (ciega a la RX) Concordancia interobservadores: 0,64 Validez de la temperatura > 38°C: - Se: 69,4% (53,1 a 82); Es: 56,5% (49,8 a 62,9); CP+: 1,60 (1,22 a 2,08); CP-: 0,54 (0,32 a 0,91); - PPost+ si temperatura >38: 21% (14,7 a 29,2) - OR ajustada (regresión logística): 2,7 (1,2 a 5,8). Validez de la SatO₂ <94%: - Se: 36,1% (22,5 a 52,4); Es: 83,3% (77,8 a 87,7); CP+: 2,17 (1,28 a 3,67); CP-: 0,77 (0,58 a 1,01); - PPost+ si SatO ₂ <94: 26,6 (16,2 a 40,3) - OR ajustada (regresión logística) 2,5 (1,1 a 5,4). Validez global: - Si Temperatura <38°C y SatO ₂ <94% la probabilidad de RX normal en el modelo es del 92% (PPost- 8%) Rendimiento clínico: - El 30% de los pacientes con infiltrado-atelectasia, que hubieran sido dados de alta se decidió su ingreso tras ver la RX	Limitaciones: - No se evalúa el impacto clínico sobre el paciente del diagnóstico radiológico - no se han incluido algunas variables reconocibles en la exploración física (características de la auscultación, trabajo respiratorio, alargamiento de la espiración, etc), con el argumento de que presentaban una baja concordancia entre observadores - La colinealidad encontrada con la inclusión en el modelo de la decisión inicial de ingreso puede deberse a la consideración de la SatO ₂ , que puede analizarse por separado. - No se presentan los resultados del modelo final - La concordancia se mide entre radiólogos Importancia clínica. Evidencia indirecta de la capacidad predictiva de RX de tórax alteradas en pacientes con bronquiolitis, de ciertas variables clínicas (temperatura y SatO ₂), aunque con escaso impacto (escasa modificación de la probabilidad). No se estima el impacto clínico sobre el paciente. Conflictos de intereses: No declarado.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Radiografía de tórax					
Kneyber ¹²⁹ 2001 Holanda	Cohortes 3/5 (a,b,d)	<p>CI: <12 meses atendidos en servicio de urgencias o ingresados en un hospital por IRA por VRS</p> <p>Muestra de derivación, 1992 a 1995: (n=232)</p> <p>Muestra de validación, 1995 a 1996: (n=55)</p>	<p>Prueba evaluada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RX tórax normal - Variables clínicas predictivas: IFD de VRS, sexo, edad postnatal, edad gestacional, peso al nacer, enfermedad subyacente, trastorno alimentario, sibilancias, tiraje, frecuencia respiratoria, Temperatura, SatO₂ y PCO₂ capilar. <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rx tórax normal: ausencia de atelectasias, hiperinsuflación y/o infiltrado <p>Ppre RX alterada: 62,8%; Atelectasia o infiltrado 34,6%</p>	<p>75/202 Rx normal (37%); En la muestra de validación 45% 127/202 Rx patológica: 56-Atelectasia; 101-hiperinsuflación; 14-infiltrado</p> <p>Factores predictivos de RX normal: OR ajustada mediante regresión logística</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad (meses): ORa 1,2 (1,1 a 1,3) - Peso al nacimiento (Kg): ORa 1,2 (1,0 a 1,6) - Presencia de rinitis: ORa 3,2 (1,0 a 11,1) - Ausencia de retracciones: ORa 2,2 (1,2 a 4,3) - SatO₂ (%): ORa 1,8 (1,3 a 2,6) <p>Validez global del modelo: Escala entre 0 y 83 puntos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muestra de derivación: Curva ROC: 0,80 (0,74 a 0,86) - Muestra de validación: Curva ROC: 0,81 (0,74 a 0,89) - Validez para ≥52 puntos: Se 70,7% y Es: 74,8% 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Existen dos grupos y épocas diferentes para predicción y validación. Las características clínicas de ambos grupos no son homogéneas, de ahí que las radiografías normales en el 1er grupo son menores - En el criterio de RX alterada se incluye la hiperinsuflación, no incluida en otros estudios. - No se valora la utilidad clínica de los hallazgos radiológicos. - No se analiza la concordancia entre radiólogos pediatras. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de la capacidad predictiva de alteraciones en la RX de tórax de distintas variables clínicas. El modelo predictivo presenta limitada utilidad. No se valora el impacto sobre el paciente.</p> <p>Conflictos de intereses: No declarado.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Radiografía de tórax					
López Guinea ¹³⁰ 2007 España	Cohortes retrospectivo 2/5 (a, c)	284 pacientes ingresados en UCI pediátrica por bronquiolitis (primer episodio respiratoria en <2 años con clínica y/o laboratorio compatible con IRA viral) en 12 periodos epidémicos consecutivos (nov 1994 a marzo 2006) CE: episodios previos de dificultad respiratoria o casos con problemas respiratorios distintos de la infección vírica	Pruebas evaluadas: - RX al ingreso: Complicada (condensación o atelectasia lobular) o no - Covariables: Edad <6 semanas, prematuridad, enfermedad crónica pulmonar o neurológica u otra, cardiopatía o inmunodeficiencia, VRS (Binax NOW) Criterio de evaluación: - Duración del ingreso - Ventilación mecánica (criterios: hipoxemia, SatO ₂ <90 %, y/o hipercapnia con acidosis respiratoria) - Mortalidad	Infección VRS 74% Estancia en UCI media: 4 días. Sexo varones 57,4% Edad mediana 1,8m, <6m 91%, <3m 77% Presencia de factores de riesgo: un factor de riesgo 53%; ≥2 15% (Edad <6 sem 45%; Prematuridad 30%; Enfermedad previa 11%) VM 24% Mortalidad 1,8% (5 casos): sólo asociado significativamente a enfermedad crónica grave (4/5; p<0,0001) Pausas de apnea 25,7%; Comparación casos con o sin pausas de apnea: VM 36% vs 20% (p<0,01); Estancia media: 6,4 vs 4,7 (p=0,001) Ppre RX al ingreso complicada: 55,2% RX al ingreso (complicada vs no): - Antibióticos: 75% vs 25% (p=0,0001) - VM: 34% vs 13% (p=0,0001) - Media estancia UCI: 6 días vs 4,1; p=0,001 Prematuridad: estancia en UCI más larga 6,4 días (p<0,05) Factores de riesgo (≥2): estancia en UCI 6,8 días (p<0,05) 15%; VM 38% (p<0,05)	Limitaciones: - Muestra de pacientes seleccionada (sólo casos ingresados en UCI) - No se realizó cultivo de VRS ni se buscó otros virus - No se consideró el peso al nacimiento - No se realizó valoración ciega - Análisis sin control multivariante. Importancia clínica: escasa evidencia indirecta sobre el papel de las variables estudiadas (2 o más factores de riesgo, pausas apneas y consolidación pulmonar) como factores de riesgo de ingreso grave en UCI. La mayoría de los ingresados en UCIP son lactantes sanos cuyo principal factor de riesgo es corta edad. Mortalidad baja y asociada a enfermedades crónicas previas Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Radiografía de tórax					
Mahabee-Gittens ¹³¹ 1999 USA	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,d)	<p>CI: lactantes <18 meses atendidos en urgencias de hospital pediátrico por sibilantes: 270 con RX de tórax de 495 con criterios</p> <p>Nov 1994 a Mar 1995</p> <p>CE: DBP, fibrosis quística, cardiopatía o aspiración cuerpo extraño</p>	<p>Pruebas evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RX tórax (radiólogo pediatra) - Covariables: edad, sexo, duración de síntomas, sibilantes previos, fiebre, temperatura inicial, FR máxima, SatO₂ mínima, quejido, sibilantes localizados, crepitantes, retracciones, disminución de ventilación <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RX tórax clasificada como 1) normal; 2) bronquiolitis o asma no complicados (hiperinflación, refuerzo peribronquial, infiltrado intersticial o perihiliar, atelectasia o atelectasia subsegmentaria); 3) infiltrado focal; 4) otros 	<p>Antecedente de sibilantes previos en 1/3 de los casos</p> <p>Ingreso hospitalario en 37%</p> <p>RX de tórax en 270 (55%): normal 56 (21%); bronquiolitis o asma no complicado 164 (61%); infiltrado focal o atelectasia/infiltrado focal 48 (18%); otras anomalías 2 (<1%; cardiomegalia).</p> <p>Se realizó RX de tórax más frecuentemente en: primer episodio de sibilantes (73% vs 53%), <6 meses de edad (33% vs 14%), temperatura ≥38° (27% vs 25%), FR ≥60 (49% vs 32%), SatO₂ ≤93% (46% vs 23%), retracciones (66% vs 47%), crepitantes (13% vs 5%) e ingresados (53% vs 17%)</p> <p>Comparación casos con infiltrado focal vs resto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre: 63% vs 45%; OR 2,1 (1,0 a 4,4); p=0,03 - Temperatura ≥38,4°: 31% vs 15%; OR 2,5 (1,1 a 5,8); p=0,01 - Crepitantes: 29% vs 9,5%; OR 3,9 (1,7 a 9,0) - No asociación con otras variables: edad, sexo, duración de síntomas, sibilantes previos, FR máxima, SatO₂ mínima, ruidos respiratorios, sibilantes localizados, retracciones, disminución de ventilación 	<p>Limitaciones del estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muestra sólo parcialmente representativa de las BA - Diseño retrospectivo - No ajuste multivariante - No análisis del impacto clínico de los diagnósticos radiológicos. - No se estima la capacidad predictiva de las variables. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de la limitada capacidad predictiva de RX con infiltrado focal, de los síntomas y signos en pacientes atendidos en urgencias con sibilantes. No se valora el rendimiento clínico de los diagnósticos.</p> <p>Conflictos de intereses: no constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Radiografía de tórax					
Schuh ¹³² 2007 Canada	Cohortes 4/5 (a,b,c,e)	<p>CI: 265 casos (de 1365 elegibles) de bronquiolitis (primer episodio de disnea respiratoria, tos y coriza) entre 2-23 meses, atendidos en urgencias entre las 8 y 21 horas, de Nov a Abr de 2001 a 2005.</p> <p>CE: bronquiolitis sin disnea o asociados a otitis, cardiopatía, enfermedad pulmonar o neuromuscular o sistémica previa, broncodilatador previo, prematuros <35s, peso <2.500 gr o VM > 24h, no entender inglés</p>	<p>Prueba evaluada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RX tórax alterada - Variables clínicas predictivas: edad en meses, duración del distrés, temperatura, frecuencia respiratoria, SaO₂<92%, VRS (), crepitantes, escala DRAI (0 a 17 puntos) - Seguimiento telefónico a la semana. <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rx tórax: clasificada como bronquiolitis simple, bronquiolitis compleja o inconsistente con bronquiolitis (consolidación). <p>Ppre: (RX compleja o inconsistente) 7,1%</p>	<p>Rx: 246 (92,8%) se clasifican como simples, 17 (6,4%) complejas, 2 inconsistentes.</p> <p>Concordancia entre radiólogos 97,9%</p> <p>Factores predictivos de RX compleja o inconsistente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temperatura ≥38°C: Se: 42% (23 a 63). Es: 66% (60 a 71). CP+ 1,23 (0,71 a 2,15); CP- 0,88 (0,58 a 1,33) - SatO₂<92%. Se: 26% (12 a 49). Es: 93% (89 a 96). CP+ 4,05 (1,66 a 9,84); CP- 0,79 (0,59 a 1,05) - Escala RDAI (media): Simple: 8,8 (DE 3,2); Compleja: 10,4 (DE 2,6); p=0,035 - SatO₂>92% y escala RDAI <10: RX compleja o inconsistente en 3,4%; OR 3,9 (1,3 a 14,3) <p>Impacto clínico de la RX tórax:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio de prescripción antibiótica pre-post RX tórax: 7/265 (2,6%) vs 39/265 (14,7%); p<0,001 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pocos casos con placa compleja y/o inconsistente - No se calculan indicadores de validez, aunque pueden estimarse de los datos - No se evalúa el impacto clínico sobre el paciente - No se detalla el ajuste multivariante. - No incorpora pacientes a partir de las 21:00 horas, en principio los de mayor gravedad - No describen la escala Respiratory Disease Assessment Instrument (RDAI). <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de la escasa validez predictiva de RX compleja o inconsistente de las variables analizadas.</p> <p>Conflictos de intereses: No declarado.</p>
Shaw ¹³³ 1991 USA	Cohortes 3/5 (a,c,e)	<p>CI: 213 lactantes <13 meses con bronquiolitis atendidos en servicio de urgencias pediátricas de enero a abril 1987</p>	<p>Pruebas evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SatO₂ - RX tórax <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gravedad: escala clínica de asma de Wood, escala de Yale y clasificación como formas leve o grave en función del seguimiento (criterios no detallados) 	<p>Ingreso 74 (34,7%); De ellos oxigenoterapia 59 (80%); UCI 13 (18%); VM 8 (11%)</p> <p>Edad (media) 5,6 meses (DE 3,1); Sexo: varones 62%</p> <p>Raza: negros 86%</p> <p>Gravedad: leve 139; grave 74</p> <p>Pruebas asociadas con enfermedad grave</p> <ul style="list-style-type: none"> - SatO₂<97% (RR 3,44; 2,38 a 4,98), SatO₂<95% (RR 3,28; 2,42 a 4,43), atelectasia Rx tórax (RR 2,70; 1,97 a 3,70), hiperaireación Rx tórax (RR 1,58; 1,03 a 2,42), VRS+ (RR 1,53; 1,06 a 2,20) <p>Análisis discriminante multivariante. Hallazgos clínicos y de laboratorio asociados con gravedad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SatO₂<95% (Se 32%; Es 98%) y atelectasia Rx tórax (Se 21%; Es 98%) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables de riesgo analizadas están incluidas en la valoración de la gravedad y simultáneamente en la toma de decisiones clínicas - La gravedad se clasifica de forma subjetiva aunque coincide con ingreso. - No hay datos sobre exclusión o pérdida de pacientes - Falta información sobre el rendimiento clínico del modelo predictivo estimado mediante análisis discriminante <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la capacidad predictiva de la saturación de O₂<95% y atelectasia en la Rx tórax.</p> <p>Conflicto de interés: no consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Radiografía de tórax					
Swingler ¹³⁴ 2000 Sudáfrica	Cohortes 3/5 (a,d,e)	181 lactantes de 2 a 23 meses atendidos en horario de mañana en el departamento de pacientes ambulatorios de un hospital pediátrico diagnosticados de bronquiolitis (no criterios) Excluidos si rechazo de bebidas, cianosis, tiraje, disminución conciencia o estridor	Prueba evaluada: - Petición de radiografía de tórax (82 casos). - Control diferencias por frecuencia respiratoria inicial, edad, sexo y puntuación z de peso para la edad. - No búsqueda de VRS Criterio de evaluación: - Duración y persistencia de síntomas (tos, ruidos respiratorios) a los 14, 21 y 28 días (seguimiento telefónico de la opinión de los cuidadores). - Ingresos, consultas y tratamientos.	Seguimiento completo en 133 casos (73,5%) Duración de síntomas mediana: 12 días (11 a 14) Persistencia de síntomas a 14, 21 y 28 días: 39%, 18% y 9%. No diferencias en duración de síntomas en función de tener RX de tórax, frecuencia respiratoria, edad, sexo o peso (datos no presentados) Ingresos 2,2% en la primera consulta; 5% en el seguimiento Consultas en el 34,2% Uso de antibióticos 85 casos (48%). Uso de broncodilatadores: 164 casos (92,7%) Uso de paracetamol: 131 casos (74%) Uso de descongestivos: 110 casos (62,1%)	Limitaciones: - Selección de pacientes con enfermedad leve y con una pérdida importante de casos en el seguimiento. - Valoración de seguimiento subjetiva. - Ajuste multivariante sin datos detallados. No se ha considerado la variable prematuridad. Importancia clínica: escasa evidencia. Estudio descriptivo de duración de los síntomas de bronquiolitis, en el que no se observa asociación con datos clínico-epidemiológicos o el uso de RX de tórax Conflictos de intereses no constan
Walsh-Kelly ¹³⁵ 2002 USA	Cohortes 3/5 (a,c,d)	CI: pacientes menores de 1 mes a 17 años (media 25 meses) atendidos en urgencias por 1er episodio de sibilantes, con RX de tórax: 692 (de 11.135 con sibilantes) 60% de casos para derivación; 40% para validación Desde Abr 1996 a May 1998 CE: sibilantes previos	Pruebas evaluadas: - RX tórax - Temperatura máxima, SatO ₂ , crepitantes, escala clínica (4 a 20 puntos; alerta, tiraje, color, auscultación), FR, número de aerosoles - Respuesta a salbutamol Criterio de evaluación - RX tórax no patológica: hiperinsuflación bilateral, infiltrados perihiliares, árbol broncovascular marcado, atelectasias subsegmentarias o sin hallazgos - RX alterada: el resto Ppre: 9%	RX alterada en 61 (9%): en 41 (67%) consolidación lobar, en 8 cardiomegalia, en 4 hiperinsuflación unilateral, en 4 atelectasia extensa, en 1 masa mediastínica, en 1 cuerpo extraño, en 1 enfermedad nodular lobar y en 1 fractura costal. Variables asociadas a RX tórax patológica vs normal - No diferencias en edad, temperatura máxima, FR / escala clínica / SatO ₂ postratamiento, necesidades de oxígeno, número de aerosoles - SatO ₂ pretratamiento (media): 94% vs 96% (DM 2%; 0,29 a 2,63) - Crepitantes pretratamiento: 28% vs 17% (p=0,054) - Ingreso hospitalario: 46% vs 31% (p=0,048); RR 1,48 (1,10 a 1,99) Análisis discriminante: - Variables con capacidad predictiva: SatO ₂ postratamiento ≤95% y mejora tras tratamiento en escala clínica <2 puntos - Validación: Se 16%, Es 90%, VPP 14%, VPN 92%	Limitaciones: - La muestra de estudio no es representativa del conjunto de BA, aunque haya incluidos casos - El análisis multivariante no se detalla - Algunos de los criterios de RX normal, son considerados en otros estudios como alteradas. Importancia clínica: escasa evidencia indirecta de la limitada capacidad predictiva de las variables clínicas para predecir RX tórax alterada. Conflictos de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Pulsioximetría					
Choi ¹³⁶ 2006 USA	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,d)	CI: Pacientes atendidos en servicio de Urgencias con diagnóstico de bronquiolitis con datos de tiempo de lectura de SatO ₂ , tiempo de observación y hasta el alta Cohorte control (2004; sin SatO ₂ en el triage): 159 (de 200 elegibles) Cohorte expuesta (2005; SatO ₂ en triage): 89	Prueba evaluada: - Uso de pulsioximetría en el triage en urgencias Criterio de evaluación: - Tiempo de estancia en urgencias - Ingresos - Predicción clínica de la hipoxia (SatO ₂ <93%)	Estancia en servicio de urgencias (min) - Con pulsioximetría en el triage: 249 min - Sin pulsioximetría en el triage: 299 min (p=0,033) * La tabla del trabajo original tiene las cifras cambiadas No diferencias en riesgo de ingreso (20% vs 18%) Demora desde triage hasta primera pulsioximetría (en grupo sin pulsioximetría en el triage): 64 minutos; 61/159 tenía SatO ₂ <93% Validez de la evaluación por personal de enfermería de la hipoxia (SatO ₂ <93%): Se 74%; Es 44%; VPP 46%; VPn: 72%	Limitaciones: - Valoración no ciega - No se evalúa el impacto clínico sobre el paciente de medición en triage - No se realiza control de sesgos o ajustes multivariantes - No se recoge seguimiento ambulatorio ni la tasa de reingreso - Error en el tiempo de estancia en la tabla 1 Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de que la instauración de la pulsioximetría en el triage inicial en urgencias disminuye el tiempo de estancia. La valoración clínica no permite estimar con la validez el grado de hipoxia. Conflictos de intereses: No constan.
Mulholland ¹³⁷ 1990 Australia	Cohorte 3/5 (a,c,d)	CI: 60 pacientes <15 meses ingresados con bronquiolitis (dificultad respiratoria y sibilantes) May a Sep 1987	Prueba evaluada: - Pulsioximetría (Ohmeda Biox 3700) - Covariables: frecuencia respiratoria, tiraje (escala 4), temperatura, crepitantes a auscultación, VRS (IFD y cultivo viral) - Gasometría arterial Criterio de evaluación: - Necesidades de oxígeno (FiO ₂ ≥40%)	VRS+ en 41/60 pacientes Variables asociadas a SatO₂ <90% vs ≥90%: - Cianosis: 8/12 (67%) vs 1/44 (2%); p<0,001 - Crepitantes: 10/12 (83%) vs 18/44 (41%); p<0,05 Variables asociadas a FiO₂ máximo ≥40%: - Cianosis: 6/13 (46%) vs 4/47 (9%); p<0,01 - Crepitantes: 11/13 (85%) vs 19/47 (40%); p<0,01 - SatO ₂ <90%: 7/13 (54%) vs 5/43 (12%); p<0,01; OR 8,87 (2,11 a 37,23); Se 58%; Es 86%	Limitaciones: - No se realiza una valoración ciega con un patrón de referencia. - Análisis estadístico sin control multivariante - El resultado de la prueba evaluada interfiere en el criterio de evaluación Importancia clínica: evidencia indirecta de que la saturación de oxígeno baja al ingreso se asocia a mayores necesidades de oxígeno. Conflictos de intereses: No constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Pulsioximetría					
Roback ¹³⁸ 1997 USA	Casos y controles anidado en cohorte 3/5 (a,b,d)	<p>CI: pacientes <1 año con bronquiolitis dados de alta de urgencias (taquipnea, tiraje o sibilantes) Nov 1991 a Abr 1993 (1226)</p> <p>CE: cardiopatía o enfermedad pulmonar crónica</p> <p>Casos: 57 regresan a urgencias y requieren ingreso en <96 horas</p> <p>Controles: 124 no vuelven, emparejados por día vistos</p>	<p>Prueba evaluada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SatO2 - Frecuencia respiratoria - Covariables: edad, edad gestacional, duración de la enfermedad, tiraje, sibilantes <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Regreso a urgencias requiriendo ingreso (en los primeros 60 controles contacto telefónico y revisión de historial) - Comparación de casos en al ingreso vs en la primera visita 	<p>Regreso a urgencias con ingreso 57 de 1226 (4,6%)</p> <p>Se contactó con 55 de los 60 primeros controles, uno de ellos ingresó en otro centro (1,8%).</p> <p>Comparación casos vs controles:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Saturación de oxígeno (media): 97,6% vs 98% (p=0,29) - Frecuencia respiratoria: 155 vs 149 (p=0,006); Casos con >150 resp/min riesgo de ingreso; OR 2,45 (1,2 a 4,9); Se 63%; CP+ 1,41; CP- 0,63 - No diferencia en otras variables. <p>Comparación de casos al ingreso vs en primera visita:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Saturación de oxígeno (media): 95,9% vs 97,7% (p=0,001) - Tiraje: 83,3% vs 52,6% (p=0,02); 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sólo se comprobó la ausencia de reingreso en 55 de los controles - La comparación de la saturación de oxígeno se hizo en términos cuantitativos, no se presenta el porcentaje de niños con saturación baja en la primera visita (probablemente ingresaban) - El estudio no presenta los casos que ingresaron directamente en la primera visita. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de ingreso tras ser dados de alta desde urgencias por bronquiolitis. La frecuencia respiratoria pero no la saturación de oxígeno se asocian a ingreso, aunque dicho signo es poco sensible.</p> <p>Conflictos de intereses: no constan</p>
Rosen ¹³⁹ 1989 USA	Cohortes 3/5 (a,c,d)	<p>CI: 1101 pacientes <18 años con enfermedad respiratoria asociada a sibilantes (bronquiolitis, neumonías, bronquitis, asma, etc.) atendidos en urgencias</p>	<p>Prueba evaluada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Saturación de oxígeno (Nellcor N-1000) - Covariables: edad, sexo, prematuridad, seguro, infección concurrente <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingreso hospitalario (Ppre 11%) 	<p>Saturación de oxígeno media en los pacientes: 95,4%; Por grupos de edad: <1 a: 96,2%; 1-4 a: 95,2%; 5-11 a: 94,6%; 12-18 a: 94,7; p<0,001</p> <p>Riesgo ingreso por grupos de edad: <1 a: 14% (14/170); 1-4 a: 9% (49/519); 5-11 a: 11% (35/328); 12-18 a: 10% (8/84)</p> <p>Sat O₂ media en ingresados vs no ingresados: 95,6% vs 91,1% (p<0,001)</p> <p>Validez de Sat O₂ diversos puntos de corte para ingreso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <95%: Se 66,4; Es 71,3; VPP 21,4; VP 94,7 - <90%: Se 25,9; Es 97,9; VPP 58,8; VP 91,8 - <85%: Se 14,7; Es 99,8; VPP 89,5; VP 90,9 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se realiza una valoración ciega con un patrón de referencia. - Población heterogénea - Análisis estadístico sin control multivariante - El resultado de la prueba evaluada interfiere en el criterio de evaluación. No se evalúa el impacto clínico de la decisión de ingreso. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de que la saturación de oxígeno baja al ingreso se asocia a indicación de ingreso.</p> <p>Conflictos de intereses: No constan.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Pulsioximetría					
Rubin ¹⁴⁰ 2003 Brasil	Cohortes 4/5 (a,b,c,d)	CI: 111 niños (<12 meses) hospitalizados con diagnóstico de bronquiolitis viral aguda y SatO ₂ <95%, que precisaron oxigenoterapia mediante gafas nasales	Prueba evaluada - Saturación de oxígeno - Tiempo de desaturación: tiempo transcurrido desde retirada de O ₂ suplementario hasta descenso de la SatO ₂ a 90% y 85% sucesivamente Criterio de evaluación - Escala clínica de gravedad (adaptada de Fisher; frecuencia respiratoria, tiraje, aleteo, cianosis y relleno capilar; mínimo 0, máximo 7); características clínicas y antecedentes personales	Etiología (IFD): 69,4%, negativo; 15,3%, vírica (VRS, influenza) y 15,3% no estudiados. Todos utilizan broncodilatadores, 20% corticoides sistémicos y 47% antibióticos. Mediana de estancia 7 días (RIC 5-10,5). En el caso de los que tienen historia de sibilancias previas la mediana aumenta hasta 9,5 (IQR 5-12) p=0,04. Tiempo total de oxigenoterapia y hasta SatO₂ 95% en aire ambiente: no diferencias por grupos - Casos sin sibilantes previos (n=61): 107 horas (RIC 70-160) y 83 horas (RIC 55-128). - Casos sin sibilantes previos (n=61): 115 horas (RIC 79-195) y 79 horas (RIC 44-119). Tiempo hasta desaturación de 90% u 85%: No se encontró correlación con ningún resultado, estancia o tiempo de oxigenoterapia (coeficientes de correlación no significativos entre -0,0047 y 0,83)	Limitaciones: - Las mediciones no se han realizado de forma ciega - No se ha aplicado un protocolo prospectivo de interpretación y aplicación de las mediciones. - No se detallan los resultados de la medición de tiempo de desaturación ni los momentos en los que se realizó. - No se presentan resultados detallados de la escala de síntomas Importancia clínica: evidencia indirecta de la escasa validez predictiva del tiempo de desaturación sobre la evolución. Existe un retraso importante en la retirada del oxígeno o el alta hospitalaria y la necesidad de oxígeno para mantener la saturación en 95%. Este hallazgo sugiere que la monitorización de SatO ₂ podría prolongar los ingresos y el uso de oxígeno. Conflictos de intereses: no constan
Schroeder ¹⁴¹ 2004 USA	Cohortes retrospectivo 2/5 (c,d)	CI: 62 lactantes <2 años hospitalizados con bronquiolitis (CIE 9MC: 466.1) viral entre 01/10/2000 y 30/09/2002 CE: cardiopatía congénita, enfermedad crónica pulmonar y dependientes de oxígeno domiciliario	Prueba evaluada - SatO ₂ al ingreso y al alta, límite inferior aceptable de saturación de O ₂ y nº de cambios en dicho límite - Controlando edad y sexo Criterio de evaluación - Ingreso prolongado (criterio subjetivo de dos evaluadores retrospectivos)	Grado de acuerdo en la clasificación de hospitalizaciones prolongadas: Kappa 0.75. Oxigenoterapia en el 84%. Gran variabilidad en el punto de corte de SatO ₂ . En 16 lactantes (26%; 15 a 37%) se prolongó la hospitalización por el resultado de la pulsioximetría en una media de 1,6 días (1,1 a 2 días). No se encontraron diferencias estadísticas entre pacientes con estancia prolongada y adecuada para edad, SatO ₂ al ingreso y al alta (aunque la SatO ₂ al ingreso fue claramente menor en el grupo de estancia prolongada: 89,8% vs 92,4%; p=0,09), punto de corte para SatO ₂ ordenado por el médico, Número de cambios en el punto de corte por paciente o diferencia entre el primer y último punto de corte en la SatO ₂ .	Limitaciones: - Sesgo de visión retrospectiva. - Muchos médicos indican diversos puntos de corte para la SatO ₂ - No existe definición de ingreso prolongado - Escaso tamaño muestral. Impide detectar diferencias asociadas a estancia prolongada (diferencia de . Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de que la pulsioximetría induce a la prolongación de la estancia, aún cuando otros parámetros clínicos pudieran permitirla. No obstante las limitaciones del estudio cuestionan la validez externa del resultado. Conflictos de intereses: No constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Pulsioximetría					
Shaw ¹³³ 1991 USA	Cohortes 3/5 (a,c,e)	CI: 213 lactantes <13 meses con bronquiolitis atendidos en servicio de urgencias pediátricas de enero a abril 1987	Pruebas evaluadas: - SatO2 - RX tórax Criterio de evaluación: - Gravedad: escala clínica de asma de Wood, escala de Yale y clasificación como formas leve o grave en función del seguimiento (criterios no detallados)	Ingreso 74 (34,7%); De ellos oxigenoterapia 59 (80%); UCI 13 (18%); VM 8 (11%) Edad (media) 5,6 meses (DE 3,1); Sexo: varones 62% Raza: negros 86% Gravedad: leve 139; grave 74 Pruebas asociadas con enfermedad grave - SatO ₂ <97% (RR 3,44; 2,38 a 4,98), SatO ₂ <95% (RR 3,28; 2,42 a 4,43), atelectasia Rx tórax (RR 2,70; 1,97 a 3,70), hiperaireación Rx tórax (RR 1,58; 1,03 a 2,42), VRS+ (RR 1,53; 1,06 a 2,20) Análisis discriminante multivariante. Hallazgos clínicos y de laboratorio asociados con gravedad: - SatO ₂ <95% (Se 32%; Es 98%) y atelectasia Rx tórax (Se 21%; Es 98%)	Limitaciones: - Variables de riesgo analizadas están incluidas en la valoración de la gravedad y simultáneamente en la toma de decisiones clínicas - La gravedad se clasifica de forma subjetiva - No hay datos sobre exclusión o pérdida de pacientes - Falta información sobre el rendimiento clínico del modelo predictivo estimado mediante análisis discriminante Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la capacidad predictiva de la saturación de O ₂ <95% y atelectasia en la Rx tórax. Conflicto de interés: no consta
Sung ¹⁴² 2008 Australia	Cohortes 2/5 (b,d)	CI: 8 lactantes <2 años afectados de bronquiolitis vírica y que requieren oxigenoterapia en un hospital terciario, administrada sucesivamente con gafas nasales y carpa CE: pacientes de UCI o con cardiopatía	Prueba evaluada: - Flujo de oxígeno en cánulas (gafas) nasales - FiO ₂ en carpa Criterio de evaluación: - Correlación entre medidas sucesivas de flujo de oxígeno o FiO ₂ y la presión parcial arterial transcutánea de oxígeno y CO ₂	Se intenta estimar la relación entre FiO ₂ y flujo de oxígeno nasal en valores apareados de PtcO ₂ . Encuentran gran variabilidad en la relación entre FiO ₂ y el flujo en gafas nasales. Existe una gran variabilidad intrasujetos. No se presentan estimadores cuantitativos de correlación Los valores de saturación de oxígeno no se muestran como indicador sensible de la PtcO ₂ en estos pacientes.	Limitaciones: - Muestra escasa - No se presentan los resultados referidos a la Saturación de oxígeno - No se presentan estimadores cuantitativos de correlación Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de la no existencia de correlación entre el flujo de oxígeno por gafas nasales y la presión transcutánea de oxígeno. Conflictos de intereses: estudio financiado con beca pública

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Prueba diagnóstica: Pulsioximetría					
Wang ¹⁴³ 1992 Canada	Cohortes 1/5 (c)	CI: 56 lactantes <2 años ingresados por bronquiolitis (43) o neumonía (2), enfermedad cardíaca o pulmonar (11). CE: pacientes que requieren >35% de FiO2	Pruebas evaluadas: - Escala clínica de síntomas (frecuencia respiratoria, retracciones, sibilancias y estado general): 0 a 12 puntos (menos a más grave) - Pulsioximetría Criterio de evaluación: - Concordancia entre dos observadores independientes (kappa y Coeficiente de correlación de Pearson) - Correlación entre escala clínica y pulsioximetría (correlación de Pearson)	Concordancia interobservadores para escala clínica: - Estado general: Kappa 0,48.; frecuencia respiratoria Kappa 0,38. Sibilancias: Kappa 0,31. Retracciones: Kappa 0,25. Todos los valores tuvieron p<0,01. - Puntuación global: coeficiente de correlación 0,68 Concordancia interobservadores para pulsioximetría: - Coeficiente de correlación 0,88 (la mediana de la diferencia entre lecturas de oximetría fue de 1). Correlación entre escala clínica y oximetría: -0,04 . Concluyen que hay mala correlación en datos clínicos y que por ello la oximetría ayudaría para determinar las necesidades de oxígeno en pacientes con distrés respiratorio de vías inferiores.	Limitaciones: - Sólo se presenta significación estadística de los índices kappa. A pesar de su significación la concordancia es baja para los diferentes signos. - Utilizan coeficiente de correlación de Pearson para medir concordancia. No se utilizó análisis de Bland-Altman. Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de la limitada concordancia de los signos clínicos de dificultad respiratoria y su mala correlación con la SatO2. Sugiere que la clínica no permite evaluar la necesidad de oxígeno. Conflictos de intereses: No constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Pruebas diagnósticas: Pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis					
Antonow ¹⁴⁴ 1998 Utah	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,d,e)	CI: 282 lactantes <2 meses ingresados por bronquiolitis (CIE-9 466.1) 1993-1995 Hospital del 232 camas	Pruebas evaluadas: - Evaluación de sepsis al ingreso: cultivos bacterianos de sangre, orina y LCR - Covariables: gravedad (según comorbilidad en GRD), necesidad de oxígeno, escala clínica al ingreso (frecuencia respiratoria, grado de disnea y retracciones), RX tórax, VRS (EIA), temperatura Criterio de evaluación: - Infección bacteriana - Estancia, costes, dosis de antibióticos y reingresos	VRS positivos 146 (83%). Evaluación de sepsis en urgencias: - Se realizó en 140/282 (49,6%) - Hubo diferencias en costes entre los evaluados y los no evaluados 4.507 \$ vs 2.998 \$ (p=0,0001), estancia 3,4 días vs 2,8 (p=0,002) y edad <1 mes (p<0,03). - Factores predictivos de evaluación de sepsis (OR ajustada): diagnóstico de bronquiolitis al ingreso (ORa 0,4), escala clínica de bronquiolitis (ORa 1,3), Rx normal (ORa 4,8), RX típica de bronquiolitis (ORa 0,4) y edad>28 días (ORa 0,7). No diferencia en la temperatura entre sepsis/no sepsis. Infección bacteriana grave: - 5 casos (3 ITU, 1 meningitis y 1 bacteriemia). - Cultivos contaminados: 4 LCR, 5 hemocultivos y 18 urocultivos Dosis de antibióticos: - 135 casos recibieron antibióticos - En ellos no se encontraron diferencias en el número de dosis al estratificar por VRS(+), VRS(-) o VRS no realizado (p=0,09).	Limitaciones: - Sesgo de visión retrospectiva. - Evaluación no enmascarada - Dificultades en la valoración de registros y calidad de los mismos. - No se documenta el ajuste multivariante Importancia clínica: evidencia indirecta escasa del bajo riesgo de infección bacteriana grave en lactantes <2 meses con bronquiolitis. El cribado de sepsis se asocia a mayor coste y estancia. Son factores predictivos de cribado de sepsis la RX normal, la edad <1 mes y el grado de afectación de la bronquiolitis. Conflictos de intereses: no constan.
Bilavsky ¹⁴⁵ 2007 Israel	Cohortes 2/5 (a,c)	CI: 448 niños ≤90 días ingresados por cuadro febril Dic 2005 a Mar 2007 y Oct 2006 a Mar 2007 Cohorte expuesta: 136 bronquiolitis Cohorte control: 312 sin bronquiolitis CE: enfermedad crónica cardíaca, pulmonar o renal, prematuros y antibioticoterapia previa	Pruebas evaluadas - Hemograma - Rx tórax, - Cultivos de sangre, orina (punción, catéter o chorro) y/o LCR - Fiebre >38°C. Criterio de evaluación: - Riesgo de infección bacteriana grave	Bronquiolitis 136 (30,4%) / 312 (69,6%) no bronquiolitis. Grupo de bronquiolitis: 82 (60,3%) VRS+; 28 (20,6%) VRS-; 26 (19,1%) no realizado Infección bacteriana grave: - En total 28 ITU, 4 urosepsis y 1 meningitis - 3/136 (2,25%) en grupo de bronquiolitis (todas ITU) y 30/312 (9,6%) grupo de no bronquiolitis; p=0,005; RR 0,23 (0,07 a 0,74) Revisión de ocho estudios previos que sitúan el rango de infección bacteriana entre 1,1% y 7%	Limitaciones: - El diseño sólo permite evaluar el riesgo de infección en cada grupo, no establecer relación entre el diagnóstico y un menor riesgo de infección bacteriana - No se analizan covariables Importancia clínica: evidencia indirecta de que el riesgo de infección urinaria en pacientes con bronquiolitis por VRS es bajo. No obstante este estudio no permite valorar la conveniencia de realizar o no de rutina cribado de ITU. Consistencia con otros estudios. Conflicto de intereses: no consta.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Pruebas diagnósticas: Pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis					
Bordley ⁹² 2004 USA	Revisión Sistemática 2/5 (a, c)	Búsqueda en MEDLINE y Cochrane desde 1980 a 2002 de artículos en inglés sobre diagnóstico, tratamiento o profilaxis de bronquiolitis (revisión de resúmenes de 797 citas) CI: estudios sobre diagnóstico (17) o ensayos clínicos (65) que incluyeran resultados de interés clínico analizables sobre criterios diagnósticos, etiología, técnicas microbiológicas, predictores de gravedad u otras pruebas complementarias	Pruebas evaluadas: - Radiología de tórax, hemograma Prueba de referencia: - Gravedad, uso de antibióticos, diagnóstico Ver en las tablas correspondientes a pruebas de diagnóstico rápido de VRS y en la de factores pronósticos otros resultados de este estudio	Rendimiento de la RX de tórax - 17 estudios incluyen RX de tórax a todos los pacientes, pero en la mayoría no se documentan los hallazgos y su repercusión Resumen los resultados de 4 estudios incluidos en tablas de esta revisión. Los principales hallazgos son: - La presencia de atelectasia o hiperinsuflación se asocia a enfermedad grave - Asociación etiología viral con RX normal - La RX alterada se asocia con uso de antibióticos, aunque no se evalúa la utilidad de dicho tratamiento - El uso de RX de tórax se asocia a mayor diagnóstico de neumonía o IRA alta y menor de bronquiolitis Rendimiento del hemograma: - 10 estudios incluyen hemograma en todos los pacientes pero no se documentan los hallazgos ni su repercusión. - Un estudio incluido en esta revisión encuentra asociación entre leucocitosis y diagnóstico de bronconeumonía o neumonía lobar	Limitaciones: - Términos y amplitud de búsqueda limitados. No detalles de los resultados de búsqueda. - Restricción de idioma (inglés). - La evaluación de la heterogeneidad en pruebas diagnósticas no está garantizada. - Algunas de las pruebas de referencia consideradas como "gold estándar" son variables entre estudios - No se realiza análisis de calidad metodológica ni análisis agrupados. Importancia clínica: No se aporta información sobre los beneficios-riesgos de los resultados verdaderos-falsos, ni de su impacto clínico. Esta revisión no ofrece información conjunta sobre la utilidad de las pruebas evaluadas. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Pruebas diagnósticas: Pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis					
Kuppermann ¹⁴⁶ 1997 USA	Cohortes 2/5 (a, c)	Lactantes <24 meses, febriles y previamente sanos atendidos en 3 servicios de urgencias pediátricos (nov94-abril95) Cohorte con bronquiolitis (n=156) (sibilancias y/o retracciones, asociados a rinorrea o signos resp superiores) Cohorte control (n=261) fiebre sin bronquiolitis Criterios exclusión: vacunación o antibióticos 48 horas antes, infección focal (excepto otitis), inmunodeprimidos, infección viral específica, enfermedad crónica	Pruebas evaluadas: - Hemocultivos, urocultivos Criterio de evaluación: - Bacteriemia (hemocultivo en todos): crecimiento cualquier patógeno bacteriano - Urocultivo en niñas, y niños < 6 meses: $\geq 10^4$ UFC/ml, obtenida por cateterización uretral - Seguimiento telefónico 4-7 días después, o si hemocultivo+ para reevaluación - Seguimiento de ingresados hasta el alta	Bacteriemia 0 (0% a 1,9%) en grupo bronquiolitis vs 2,7% (1,1% a 5,4%; p=0,049) en grupo control; ninguno de los controles VRS+ tuvo bacteriemia ITU 1,9% en grupo bronquiolitis vs 13,6% en grupo control (RR 0,14; 0,04 a 0,45; p=0,001); ninguno de los controles VRS+ tuvo urocultivo+ Bronquiolitis <2 meses (n=36) ninguno bacteriemia o ITU	Limitaciones: - Escasa muestra de pacientes <2 m para hacer comparaciones estadísticas y extraer conclusiones - Muestra seleccionada sin criterios - Neumonía lobar en Rx fue criterio de exclusión - No búsqueda de urocultivos en niños >6 meses - No control multivariante Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el bajo riesgo de bacteriemia o ITU en niños con bronquiolitis. Aplicable a la hora de decidir la realización de pruebas complementarias relacionadas Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Pruebas diagnósticas: Pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis					
Levine ¹⁴⁷ 2004 USA	Transversal 4/5 (a,b,c,d) Multicéntrico	Lactantes febriles >38° y <60 días, atendidos en 8 servicios de urgencias pediátricas durante 3 años (octubre a marzo 1998-2001); n=1248 (de 1868 que cumplían criterios) Criterios de exclusión: antibioterapia 48 horas previas, no consentimiento paterno, falta de determinación de VRS o cultivos bacteriano (n=56)	Variables evaluadas: - Hemocultivo, Cultivo de LCR y orina; cultivo de heces y Rx tórax discrecional Criterio de evaluación: - Infección bacteriana grave (IBG): bacteriemia, ITU, meningitis bacteriana o enteritis bacteriana - 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	VRS + en 269 (22%) Criterio de evaluación determinado en 1169 lactantes (94%) Riesgo de IBG en pacientes con bronquiolitis (156) vs sin bronquiolitis (1035): 7,1% (3,5% a 12,7%) vs 12,5% (10,5% a 14,7%); p=0,07; RR 0,57 (0,31 a 1,02) Riesgo de ITU en pacientes con bronquiolitis: 6,5% (3,2% a 11,7%) IBG en VRS+ 7% vs 12,5% en VRS- (diferencia de riesgo 5,5%; 1,7% a 9,4%) (RR 0,6; 0,3 a 0,9) ITU en lactantes VRS+ 5,4% vs 10,1% en VRS- (diferencia de riesgo 4,7%; 1,4% a 8,1%) (RR 0,5; 0,3 a 0,9) Bacteriemia en lactantes VRS+ 1,1% vs 2,3% en VRS- (diferencia de riesgo 1,2%; -0,4% a 2,7%) (RR 0,5; 0,1 a 1,6) Ninguna meningitis en lactantes VRS+ 0 de 251 (0%-1,2%) vs 0,9% (0,4% a 1,7%) Análisis multivariante infección VRS asociada con bajo riesgo de IBG (OR ajustada 0,58; 0,33 a 0,99; ajustada por edad, temperatura, escala de Yale y recuento leucocitos) Tasa global IBS en lactantes <28 días no difirió significativamente entre infectados VRS o no (10,1% vs 14,2%; RR 0,71; -0,35 a 1,5), pero sí hubo diferencia estadísticamente significativa entre lactantes de 29-60 días: 5,5% (todos ITU) vs 11,7% (RR 0,47; 0,24 a 0,91)	Limitaciones: - Dos centros incluyeron pacientes sólo 2 últimos años - Algunos pacientes sin punción lumbar fueron incluidos en análisis para meningitis bacteriana cuando no recibieron antibióticos y fueron seguidos - Riesgo de ITU ligeramente mayor en pacientes incluidos que en los perdidos, que puede sugerir pequeño sesgo de selección, aunque la tasa global de IBS entre ambos grupos no difirió Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de infección bacteriana grave en lactantes febriles menores de 60 días con bronquiolitis y/o infección por VRS. La presencia de VRS se asocia a un menor riesgo. Conflicto de interés: no consta
Meléndez ¹⁴⁸ 2003 USA	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,d)	CI: 329 lactantes <3 meses con bronquiolitis con temperatura rectal >38°C, atendidos en urgencias de un hospital terciario infantil de Boston con 70% de seguro privado. 1995-2000 CE: enfermedad crónicas de base (29), ausencia de signos de IRA alta acompañante (25)	Pruebas evaluadas: - Hemocultivos en 309 (94%). Urocultivo en 273 (83%) y LCR en 200 (61%). Los 3 cultivos en 187 (57%). - Covariables: congestión, rinorrea, tos en presencia de signos de IRA baja, disnea, sibilancias, tiraje, taquipnea >60, SatO ₂ <94% Criterio de evaluación: - Infección bacteriana (ITU: >10.000 ufc/ml en orina con catéter)	Ningún caso de bacteriemia 0% (0 a 1,1) o meningitis 0% (0 a 1,8). ITU en 6 lactantes (todos varones): 2% (0,8 a 5,7); todos saturación >96%.	Limitaciones: - Sesgo de visión retrospectiva. - Criterios diagnósticos de bronquiolitis no claros - No se indican los pacientes tratados con antibióticos Importancia clínica: evidencia indirecta de que el riesgo de infección urinaria en pacientes con bronquiolitis por VRS es bajo. No obstante este estudio no permite valorar la conveniencia de realizar o no de rutina cribado de ITU. Consistencia con otros estudios. Conflicto de intereses: no consta.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Pruebas diagnósticas: Pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis					
Oray-Schrom ¹⁴⁹ 2003 USA	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,e)	CI: 191 lactantes <3 meses con infección por VRS (EIA; Directigen) registrada en el laboratorio de un hospital (80,1% ingresados)	Pruebas evaluadas: - Cribado de sepsis: hemocultivo, cultivo de LCR y urocultivo (con cateterismo) - Hemograma - RX tórax (atelectasia, infiltrado, refuerzo peribronquial o hiperinsuflación) Criterio de evaluación: - Infección bacteriana grave (si cultivo positivo; no contaminado) - Edad, clínica, diagnósticos, uso de antibióticos	Cribado de infección bacteriana: En 101 casos con fiebre (52,6%) - Hemograma (90, 89,1%); hemocultivo (85, 84,2%), RX tórax (79, 78,2%), cultivo de LCR (59, 58,4%), urocultivos (68,3%) - Al menos un cultivo en 84; Cribado completo en el 52,5%; 77% de los <28 días vs 45,6% de los >28 días; RR 1,7 (1,2 a 2,4). En 90 casos sin fiebre: - Hemocultivos 38,9%; urocultivo 17,8%; cultivo de LCR 11,1% - Cribado completo en 7,7% (5,3% y 8,5% de < y >28 días) Factores de riesgo de cribado completo: - Edad <28 días y ausencia de sibilantes; para los casos con fiebre ORa 3,7 (1,2 a 11,3) y 2,9 (1,04 a 8,3); para los casos afebriles 1,6 (1,2 a 2,2) y 1,6 (1,0 a 2,7) - Casos febriles vs afebriles: RR ajustado por edad de cribado completo RR 6,7 (3,2 a 4,1) Impacto del cribado: casos con vs sin cribado - Mayor riesgo de ingreso RR = 2,1 (1 a 4,7), uso de antibióticos RR = 10,7 (4,9 a 23,4) y estancia hospitalaria (mediana 2 vs 1 día) Riesgo de infección bacteriana grave: - Un hemocultivo positivo en un caso febril con empiema (1,2%) - 6 urocultivos positivos: 5 casos con fiebre (7,2%) y 1 sin fiebre - Ninguna variables salvo la fiebre con capacidad predictiva	Limitaciones: - Muestra heterogénea con un desconocido porcentaje de bronquiolitis - Análisis no ciego y sin protocolo de petición de pruebas - El estudio no permite evaluar la adecuación o utilidad de las pruebas evaluadas Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de asociación entre cribado de infección bacteriana y presencia de fiebre, edad menor de 28 días y ausencia de sibilantes. Bajo riesgo de infección bacteriana. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Pruebas diagnósticas: Pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis					
Prat ¹⁵⁰ 2003 España	Cohortes 2/5 (c, d)	<p>CI: 85 niños entre 6 meses y 10 años con IRA baja (signos clínicos fiebre dificultad respiratoria o infiltrado en la RX) atendidos en urgencias; tres grupos: 31 neumonía neumococo, 20 neumonía atípica, 34 neumonía viral o bronquiolitis (19 VRS, 13 influenza y 2 adenovirus).</p> <p>Control: 38 niños de igual edad que ingresan para cirugía electiva.</p>	<p>Pruebas evaluadas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Procalcitonina, Proteína C reactiva (PCR) y recuento leucocitario. - Cultivos de sangre, orina, aspirado nasofaríngeo, líquido pleural, serología y antígeno en orina. <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infección bacteriana vs vírica - Infección neumocócica vs otras 	<p>Diferencias para los 3 grupos en leucocitos, (p=0,03), PCR (p<0,001) y Procalcitonina (p<0.001).</p> <p>Neumococo vs otras etiologías (p<0,0001 para Procalcitonina, PCR y p=0,007 para leucocitos)</p> <p>Bacteriana vs vírica (p<0,0001 para procalcitonina, PCR y p=0,12 para leucocitos).</p> <p>Infección bacteriana vs vírica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Área Curva ROC: leucocitos 0,60 (0,47 a 0,73), PCR 0,77 (0,67 a 0,88), Procalcitonina 0,76 (0,66 a 0,86) - Validez de los puntos de corte 2 ng/ml para procalcitonina y 65 mg/l para PCR: Procalcitonina: Se 68,6% Es 79,4%. PCR: Se 79,1% Es 67,1%. <p>Infección neumocócica vs otras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Área Curva ROC: leucocitos 0,68 (0,55 a 0,79), PCR 0,88 (0,78 a 0,97), Pct 0,87 (0,77 a 0,96) - Validez de los puntos de corte 2 ng/ml para procalcitonina y 65 mg/l para PCR: procalcitonina Se 90,3% Es 74,1%; PCR: Se 90,3% Es 60%. 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muestra inapropiada para valorar bronquiolitis - El diagnóstico de neumonía neumocócica se basa en detección antigénica en todos menos siete casos. Método no asumible. - No se identifica si el estudio es concurrente o realizan análisis posteriormente. - Utilizan un grupo control que luego no parece utilizarse. - La etiología difiere según rangos de edad. Los valores de las variables biológicas analizadas podrían depender del rango etario. - No se evalúa la rentabilidad clínica de las pruebas evaluadas <p>Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de la validez del recuento leucocitario, la procalcitonina y la PCR para distinguir IRA baja bacteriana o vírica. Estimaciones no aplicables a casos de bronquiolitis.</p> <p>Conflicto de intereses: no consta.</p>
Purcell ¹⁵¹ 2002 USA	Cohortes retrospectivo 2/5 (a, c)	<p>2396 niños ingresados con bronquiolitis y/o neumonía por VRS (test rápidos VRS o cultivo+) (búsqueda de diagnósticos CIE) en un hospital</p> <p>7 estaciones: julio 1991 a junio 1998</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad, sexo, estancia, UCI, uso de ribavirina o antibióticos, factores de riesgo - Cribado de sepsis o meningitis al ingreso, cultivos <p>Criterio de evaluación:</p> <p>Infección bacteriana concurrente al ingreso</p>	<p>Edad (media) 237 días (DE 251); <2 años: 95,3%</p> <p>Sexo: varones 59%</p> <p>Estancia (media): 5,2 días (DE 5,6)</p> <p>Ingreso en UCIP 8,3%</p> <p>Ventilación mecánica 7,3%</p> <p>Factores predisponentes: prematuridad 10,3%, enf subyacente 17% (cardiopatía 6,3%, displasia broncopulmonar 4,9%, problemas neurológicos 3,2%, anomalías congénitas múltiples 1,4% y enfermedades metabólicas 0,9%)</p> <p>Cribado de sepsis/meningitis positivo: 39 (1,6%); 12 hemocultivos positivos (todos por contaminantes) y 27 urocultivos positivos por patógenos habituales (riesgo infección urinaria 1,1%); No hubo cultivos LCR+</p> <p>Antibioterapia al ingreso: 70,5%; en la mayoría suspendida</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se detallan los casos de bronquiolitis, ni el porcentaje de niños a los que se les realizó búsqueda de infección bacteriana. No se recogieron datos sobre temperatura, analítica o Rx tórax - Muestra probablemente poco representativa (alto riesgo). Elevado uso de antibióticos al ingreso - No se detallan los métodos usados para la recogida de orina, ni datos sobre la validez de las infecciones urinarias diagnosticadas <p>Importancia clínica: escasa evidencia indirecta sobre el bajo riesgo de infección bacteriana concurrente. Dudas sobre el significado clínico de las infecciones urinarias identificadas</p> <p>Conflicto de interés: no consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Pruebas diagnósticas: Pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis					
Purcell ¹⁵² 2004 USA	Cohortes retrospectivo 2/5 (a,d)	CI: 912 niños (edad <6,5 años; 94% <2 años) ingresados con diagnósticos de bronquiolitis por VRS, neumonía por VRS u otra infección por VRS (CIE-9 466.11, 480.1 o 079.6) con confirmación mediante test rápido o cultivo Jul 2000 a Jun 2002	Pruebas evaluadas: - Cultivos bacterianos - Hemograma - Covariables: temperatura, edad Criterio de evaluación: - Cultivo bacteriano positivo	Hemocultivo positivo: - 0/63 niños <30 días febriles; - 0/135 niños 30-90 días febriles; - 2/272 niños >90 días febriles (0,7%; 0 a 1,7) Urocultivo positivo: - 6/45 niños <30 días febriles (13,3%; 3,4 a 23,2) - 14/94 niños 30-90 días febriles (14,9%; 7,7 a 22,1) - 8/95 niños >90 días febriles (8,4%; 2,8 a 14) Ningún LCR positivo (de 101 realizados) Factores predictivos: - No se encuentran asociación entre cultivos positivos y temperatura o hemograma	Limitaciones: - Revisión de registros hospitalarios. - La mayoría de las infecciones son de orina. No se analiza la validez de dichos cultivos (alto riesgo de falsos positivos) y su relevancia clínica. - Es previsible una gran subjetividad y heterogeneidad en la petición de pruebas, por lo que las estimaciones pueden estar sesgadas. - Muestra no descrita. Importancia clínica: evidencia indirecta de que en pacientes con infección por VRS el riesgo de infección bacteriana es bajo, no compensando la realización de cribado de infección. Ni la temperatura ni el hemograma son predictores válidos Conflictos de intereses: no constan
Purcell ¹⁵³ 2007 USA	Cohortes retrospectivo 2/5 (a,d)	CI: 1920 niños de 0-36 meses ingresados con diagnósticos de bronquiolitis por VRS, neumonía por VRS u otra infección por VRS (CIE-9 466.11, 480.1 o 079.6) con confirmación mediante test rápido o cultivo 5 estaciones desde 2000 a 2005	Pruebas evaluadas: - Hemograma (alterado si leucocitos <5.000 o >15.000) - Cultivo de sangre y orina al ingreso positivos - Covariables: edad, sexo, fiebre Criterio de evaluación: - Cultivo bacteriano de sangre u orina al ingreso positivo Ppre: 4,9% en pacientes febriles y 3,6% en afebriles	Cultivo bacteriano positivo en 36 (4,9%; 3,3 a 6,5%), la mayoría infecciones de orina (34), de 732 (68,9%) pacientes febriles (1062) con cultivos Validez del hemograma alterado para cultivo bacteriano en pacientes febriles: - Se 11,8% (4,7 a 26,6), Es 96,1% (94,3 a 97,3), VPP 13,8% (5,5 a 30,6), VPN 95,3% (93,4 a 96,7), CP+ 3 (1,1 a 8,1), CP- 0,9 (0,8 a 1,06). Cultivo bacteriano positivo en 7 (3,6%; 1,0 a 6,2%) de 192 (22,6%) pacientes afebriles (858) con cultivos; Validez del hemograma alterado para cultivo bacteriano en pacientes afebriles: - Se 14,3% (2,6 a 51,3), Es 96,7 (93 a 98,5), VPP 14,3% (2,6 a 51,3), VPN 96,7% (93 a 98,5), CP+ 4,4 (0,6 a 31,5), CP- 0,9 (0,9 a 1,16). El 33% de los niños con Leucocitos >30.000 tanto en febriles como afebriles tuvieron cultivos positivos.	Limitaciones: - Revisión de registros hospitalarios. - La mayoría de las infecciones son de orina. No se analiza la validez de dichos cultivos (alto riesgo de falsos positivos) y su relevancia clínica. - Es previsible una gran subjetividad y heterogeneidad en la petición de pruebas, por lo que las estimaciones pueden estar sesgadas. - Muestra no descrita. Importancia clínica: evidencia indirecta de que en pacientes con infección por VRS el hemograma ofrece una baja sensibilidad para la detección de cultivos bacterianos positivos. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Pruebas diagnósticas: Pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis					
Randolph ¹⁵⁴ 2004 USA	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,d)	CI: 165 lactantes previamente sanos ingresados en UCI por bronquiolitis por VRS (EIA, IFD o cultivo). Todos recibieron oxígeno y 65 (38%) ventilación mecánica 1990-2002 Boston	Pruebas evaluadas: - Cultivos bacterianos: hemocultivo en 155 (84%), orina en 121 (73%), LCR 85 (51,5%) - Cultivo de aspirado endotraqueal en el 74,6% de los intubados Criterio de evaluación: - Riesgo de infección bacteriana. - Administración de antibióticos, transfusión, corticoides, ribavirina, inmunoglobulina, CPAP, ECMO, ventilación de alta frecuencia, nebulización con salbutamol, epinefrina, terbutalina, atrovent, vasopresores y oxígeno.	De 2223 ingresados con VRS positivo, 165 (7,4%) lactantes previamente sanos precisaron UCI. Ninguno falleció. Mediana de estancia en UCI 3 días y 7 en el hospital. Riesgo de Infección bacteriana: - Solo se encontró un cultivo en sangre positivo (neumococo) y una potencial ITU se identificó en un paciente con urocultivo negativo. - Diagnóstico de neumonía en 34 (20,6%) pacientes intubados; microorganismos relacionados: <i>Moraxella catarrhalis</i> (5), <i>Haemophilus influenzae</i> type b (4) and <i>S. pneumoniae</i> (3) Antibioticoterapia: - Todos los pacientes intubados y el 80,4% de no intubados recibieron tratamiento antibiótico. - Las razones de la antibioterapia fueron: OMA en 12 (7,3%), neumonía en 34 (20,6%), fiebre o leucocitosis en 7 (4,2%), retirados a las 48 h en 43 (26,1), sospecha de tos ferina en 3 (0,6%), otras 3 (1,8%), varias razones 11 (6,7%), no aclarado 35 (21,2%).	Limitaciones: - El diseño no permite evaluar la rentabilidad de las pruebas evaluadas - Dificultades para el diagnóstico de neumonía por VRS. - No todos los pacientes tuvieron cultivos similares y muchos recibieron antibióticos durante el ingreso. Importancia clínica: evidencia indirecta del bajo riesgo de infección bacteriana en los lactantes previamente sanos que ingresan en UCI con bronquiolitis por VRS, que contrasta con el alto uso de antibióticos. No se puede valorar el riesgo de neumonía por los problemas de definición de la misma. Conflictos de intereses: no constan
Resch ¹⁵⁵ 2003 Austria	Cohortes 2/5 (a,c)	CI: 48 niños <1 año ingresados consecutivos con bronquiolitis Nov 2000 a Abr 2001	Pruebas evaluadas: - Proteína C Reactiva (PCR), Procalcitonina (PCT), interleucina 6 (IL6), índice neutrófilos inmaduros/tales - VRS (EIA; Directigen) Criterio de evaluación: - Diferenciar casos con VRS+	Edad media: 3,65 meses (intervalo 0,5-12) 31 VRS positivo y 17 VRS negativo Casos con PCR >8 mg/L: 31%; PCT > 0,5 µg/l 4% (p<0,001); Ningún caso se confirmó infección bacteriana. Diferencias entre casos VRS+ vs VRS-: - No diferencias significativas entre ambos grupos en referencia a PCR, PCT, IL6, recuento leucocitario y porcentaje de linfocitos - Presencia de neutrófilos inmaduros en 37% vs 0% (p=0,005)	Limitaciones: - Pequeño tamaño muestral - No se documenta enmascaramiento Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de la limitada capacidad predictiva de la PCR, PCT e IL6 para diferenciar casos VRS+. Los resultados de dichas pruebas pueden inducir la necesidad de cribar infección bacteriana. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Pruebas diagnósticas: Pruebas de cribado de infección bacteriana o sepsis					
Rovira Girabal ¹⁵⁶ 2008 España	Transversal 4/5 (a,b,d,e)	Lactantes ≤90 días con bronquiolitis (McConnochie) febril (≥38°C axilar) atendidos en servicio de urgencias pediátricas (n=127) Noviembre a abril de 2004 a 2006 CE: episodios previos broncoespasmo, malformaciones urinarias o reflujo vésico-ureteral, otras infecciones concurrentes o antibióticos 24 horas previas	Variables evaluadas: - VRS en aspirado nasal en todos ingresados y algunos de urgencias - Edad, sexo, temperatura - A todas las bronquiolitis febriles <3 meses tira reactiva, sedimento y urocultivo (sondaje vesical) - Otros estudios a criterio facultativo - Escala de gravedad (San Juan de Dios; 0 a 13 puntos) Criterio de evaluación: - Urocultivo positivo (≥10 ⁴ UFC de una bacteria patógena)	Edad (media): 46,7 días (DE 22,1) Sexo: varones 48,8% Temperatura máxima (media) 38,5°C (DE 0,5) VRS: 72 positivos de 102 realizados (70,6%) Ingreso hospitalario 75,6% Gravedad: leve/moderada/grave 37,3%/57%/ 5,6% Infección urinaria: Urocultivo+: 6/127; prevalencia 4,7% (1,7 a 9,9%) Mayor prevalencia en ≤28 días: 11,7 % vs 2,1%; OR 5,47 (1,05 a 28,52); p=0,04 No diferencias en función de gravedad, sexo, temperatura o ingreso. Otras pruebas: 1/62 hemocultivo+ a neumococo (1,6%; 0,7% del total), cultivo LCR- (0/17)	Limitaciones: - Diagnóstico de infección VRS no realizado en 20 casos. No consta cultivo VRS - Tamaño muestral pequeño - Pruebas de cribado de otras infecciones a criterio facultativo - Faltan datos sobre el significado clínico de las infecciones urinarias diagnosticadas Importancia clínica: evidencia indirecta de riesgo alto de ITU en lactantes menores de 1 mes con bronquiolitis febril. No se puede valorar si la presencia de fiebre es criterio para hacer cribado de infección urinaria. Conflicto de interés: no consta
Titus ¹⁵⁷ 2003	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,e)	CI: lactantes <8 semanas ingresados por cuadro febril Cohorte expuesta: 174 con VRS+ (EIA; Directigen) Cohorte control: 174 emparejados por edad y sexo con VRS- CE: cardiopatía, DBP, enfermedad metabólica, hematológica o neurológica	Pruebas evaluadas: - Cribado de sepsis: hemocultivo, cultivo de LCR y urocultivo (con cateterismo) - Hemograma - VRS (EIA; Directigen) Criterio de evaluación: - Infección bacteriana grave (si cultivo positivo; no contaminado) - Edad, clínica, diagnósticos, uso de antibióticos	154 expuestos vs 92 controles tenían síntomas de IRA; 66 expuestos vs 13 controles tenían dificultad respiratoria. No diferencias en recuento de leucocitos o fórmula entre cohortes Riesgo de infección bacteriana VRS+ vs VRS-: - 1,3% vs 14,9%; RR 0,09 (0,02 a 0,38) - Dos casos de ITU en casos VRS+ (1,1%) vs 17 casos de ITU (9,7%), 4 bacteriemias y 1 meningitis en controles; Para la ITU RR 0,41 (0,18 a 0,97)	Limitaciones: - No se identifica porcentaje de casos de bronquiolitis - El emparejamiento por edad y sexo no permite controlar otras covariables de interés - El riesgo podría estar relacionado con la clínica y no con la etiología Importancia clínica: evidencia indirecta de asociación entre hallazgo de infección por VRS y bajo riesgo de infección bacteriana grave. El hallazgo podría deberse a la enfermedad asociada y no a la etiología. Conflictos de intereses: no constan

Tablas de evidencia de Factores de Riesgo o Pronósticos de Gravedad.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Aguilera Olmos ¹⁵⁸ 2002 España	Cohortes retrospectivo 2/5 (a, b)	108 neonatos (< 30 días de vida) ingresados por BA (criterios de McConochie) en 4 años (Ene/97-Dic/00) Grupo referencia para valoración riesgo ingreso en UCI: 587 ingresados >1 mes	Variables evaluadas -Edad (<1 mes) -Prematuridad -Etiología (VRS) -Estación -Otros: Peso RN, Sexo, Edad al ingreso, Estancia media Criterio de evaluación Riesgo de ingreso en periodo neonatal Riesgo de infección nosocomial por VRS Gravedad: ingreso en UCI	Ingresan 605 menores de 2 años con BA (108 son neonatos: 15,5%, 93/108 nacieron en el hospital: incidencia de 0,85% de nacidos en hospital). Destacan variabilidad estacional (enero, febrero, marzo), con 4% de infección nosocomial por VRS (los 3 fueron bajos pesos y 2 con EG<= 34 s); 10/108 fueron prematuros Se realiza aspirado nasofaríngeo en 94/108, VRS+: 60 (63,8%). BA grave: 22 (20,3%), moderada 63 (58,3%) y leve 23 (21,2%) Ingreso en UCIN: 21 (19,4%) y en mayores de 1 mes ingresan en UCIP: 58 (9,8%), p:0,004	Limitaciones: - No hay criterio de evaluación - No se realiza ningún estudio analítico (sólo ingresos UCIN versus UCIP) prácticamente descriptivo - No se pueden establecer factores predictivos de gravedad ni de complicaciones Importancia clínica: En base al diseño del trabajo y al estudio analítico realizado no se puede establecer ninguna evidencia directa entre ingreso neonatal vs >1 mes; hay evidencia indirecta de mayor necesidad de UCIN en neonatos sobre lactantes Conflictos de intereses: No consta
Almeida ¹⁵⁹ 2005 Brasil	Cohortes 2/5 (a, c)	29 lactantes (1-12 m) con insuficiencia respiratoria grave: BA (criterios clínicos) ingresados en UCIP con ventilación mecánica (VM) de Abr/01 a Sep/03 CE: Obstrucción vía alta, fuga aire en tráquea >20%, inestabilidad hemodinámica, enf neuromuscular o pulmonar, cardiopatía, postoperado, uso de relajantes musculares	Variables evaluadas Sexo, edad, peso y datos ventilatorios (gasometría, parámetros del respirador, índice de oxigenación, de ventilación, etc) Criterio de evaluación Ventilación mecánica >7 días	23 varones vs 6 mujeres Edad media 2,8 meses (1,1–11,9) Tiempo medio VM 8,2 días (3,9-22) 18 lactantes tienen VM >7 días Hay correlación positiva entre duración de VM y PaCO ₂ (r _s :0,45, p: 0,01) e índice de ventilación (r _s :0,51, p: 0,005) y negativa con ph (r _s :-0,40, p: 0,03) Asociación entre >37 entre 2º y 4º día y VM >7 días - Día 1: OR 4,2 (0,8 a 21,3) - Día 2: OR 6,6 (1,3 a 37,2) - Día 3: OR 8,00 (0,8 a 76,4) - Día 4: OR 15,71 (1,6 a 151,1)	Limitaciones: - Muestra escasa, homogénea (insuficiencia respiratoria grave, no criterios clásicos de BA), sin estudio de virus. No informa de catarro previo, si es o no 1º episodio - No hay grupo control, ni análisis de variables de confusión (tabaco, antecedentes familiares de asma, alergia, guardería) - No aporta datos para realizar estudio analítico, no hay tablas de contingencia, ni análisis de regresión Importancia clínica: evidencia indirecta que sugiere que los pacientes que precisan mayor asistencia respiratoria entre 2º y 5º día tendrán ventilación mecánica más de 7 días Conflictos de intereses: No constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Almeida ¹⁶⁰ 2007 Brasil	Cohortes 2/5 (a, c)	29 lactantes (1-12 m) con insuficiencia respiratoria grave: BA (criterios clínicos) ingresados en UCIP con VM 29 meses consecutivos, 27/29 entre marzo-agosto CE: Insuficiencia respiratoria crónica, inestabilidad hemodinámica, enfermedad neuromuscular o cardíaca	Variables evaluadas Se recogen datos epidemiológicos (sexo, edad, peso) y ventilatorios (gasometría, parámetros del respirador, índice de oxigenación, de ventilación, etc) entre 24-72h Criterio de evaluación Comparan parámetros respiratorios y variables gasométricas	23 son varones; edad media: 2,8 meses (1,1-11,9), peso: 6 kg (rango: 3,6-8,9 kg). Tº medio de ventilación mecánica: 8,2 días (rango: 3,9-22). Valor medio de fracción fisiológica de espacio muerto (Vd/Vt: espacio muerto/volumen corriente): 0,46, DE: 0,10 Hay correlación significativa de Vd/Vt: - De forma positiva: PaCO ₂ (r _s : 0,51, p:0,005), índice de Oxigenación (r _s : 0,48, p: 0,009) - De forma negativa: PaO ₂ (r _s : -0,63, p<0,001), PaO ₂ /FiO ₂ (r _s : -0,56, p:0,002), PaO ₂ /PAO ₂ (r _s : -0,46, p:0,012), P(A-a)O ₂ /PaO ₂ (r _s : -0,46, p:0,012), VCO ₂ (r _s : -0,62, p<0,001), índice de ventilación (r _s : -0,53, p: 0,003). También con edad y sexo (no aportan datos) Pacientes con PaO ₂ /FiO ₂ <200 tienen mayores niveles de Vd/Vt (p: 0,03)	Limitaciones: - Muestra escasa, homogénea (insuficiencia respiratoria grave, no criterios clásicos de BA), sin estudio de virus. No informa de catarro previo, si es o no 1º episodio - No hay grupo control, ni análisis de variables de confusión (tabaco, antecedentes familiares de asma, alergia, guardería) - Aportan datos para realizar estudio analítico, pero no hay tablas de contingencia, ni análisis de regresión - Vd/Vt está poco estudiado en niños, con pocos estudios sobre población sin patología respiratoria. Además hay diferencias según sexo y edad Importancia clínica: evidencia indirecta: Lactantes con BA grave tienen Vd/Vt alto (>0,40), por hiperinsuflación alveolar (alt. V/Q) y/o vasoconstricción pulmonar Conflicto de intereses: No constan
Al-Shawwa ¹⁶¹ 2007 USA	Casos y controles anidado en una cohorte 2/5 (a,b)	367 lactantes menores de 2 años, con BA (1º episodio, con catarro previo) atendidos a nivel ambulatorio sin ingreso inicial; Sep/01 a Abr/03 CE: Se excluyen 47 pacientes: edad > 2 años, falta de datos	Variables evaluadas: Edad, sexo, prematuridad, A.F. de asma, alergia, tabaco), determinación de VRS (EIA), tratamientos Criterio de evaluación: ingreso en 10 días siguientes No hay criterios definidos para decidir ingreso ni iniciar tto	Incluyen 320 lactantes e ingresan 53 (17%), 22 de ellos en el momento de la 1ª visita; son varones: 189 lactantes (59%), 30 ingresan. 27 fueron prematuros (todos reciben Palivizumab), sin diferencias en porcentaje de ingresos vs a término Hospitalización se asocia con: menor edad (p: 0,001), VRS+ (OR: 5,39 (2,7 a 10,6)) y exposición a tabaco (OR: 2,39 (1,2 a 4,9)) Tratamiento: 254 reciben salbutamol y 217 corticoides orales, sin diferencias significativas respecto a ingreso. Si se analiza por subgrupos (análisis multivariante), la hospitalización es más baja en grupo tratado con corticoides orales y: -AF de asma o alergia + (rinitis alérgica): OR: 2,9 (1,1 a 7,2) -VRS-: OR: 7,80 (0,8 a 81,0), no significativo	Limitaciones: - Muestra amplia, pero heterogénea. No hay randomización, con diferencias en dosis y duración de tratamiento. Lactante VRS+ tiende a ingresar más (por no ser estudio ciego). No hay criterios definidos para decidir ingreso - No recogen otras variables de confusión (guardería) - No realizan análisis de regresión, ni aportan datos de OR, IC95% en tablas de contingencia. Tampoco VRS- se asocia a mejor respuesta a corticoides orales Importancia clínica: La falta de randomización, diferencias en tratamiento (dosis y duración), conocimiento de resultado de VRS no permite valorar de forma válida la asociación entre hospitalización y variables propuestas Conflicto de intereses: No declaran

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Andrade ¹⁶² 1998 USA	Cohortes 3/5 (a,c,d)	42 lactantes de 2-24 meses (media: 6,7 meses), con BA (1ª o 2ª IRA sin mención de catarro previo) atendido a nivel ambulatorio. Dic/95 a Ene/97, seguidos durante 3 semanas CE: Rehusar timpanocentesis, desarrollo de OMA en evolución; más 2 sibilancias previas, distress severo, tener drenajes timpánicos, antibioterapia en 7 días previos, perforación tímpano > 24 h, alt craneofacial con derrame ótico prolongado (Down, hendidura palatina), enf crónica	Variables evaluadas: Timpanocentesis a todos, con Gram, cultivo bacteriano, estudio de VRS (PCR-RT), determinación de VRS por ELISA en aspirado Criterio de evaluación: Incidencia de OMA Asociación con VRS	1º episodio: 39 casos y 2º: 3; ingresan 20 casos. Varones vs mujeres 25 vs 17. Raza blanca vs negra 18 vs 24 En primera revisión 21 tenían ya OMA y 8 líquido en oído medio (4 de éstos desarrollaron OMA); de los 13 normales, desarrollaron OMA en 1 caso y líquido en oído medio en 6. Al final del seguimiento: 26 OMA (IA: 61.9%; 18 son uni y 8 bilateral), 10 derrame en oído medio (IA: 23,8%) y sólo 6 normales (IA: 14,3%) En 25 pacientes se cultivan 33 muestras de oído medio, aislando 13 <i>S pneumoniae</i> , 8 <i>H influenzae</i> , 6 <i>M catarrhalis</i> , 2 <i>S aureus</i> , 2 mixtos (<i>S pneumoniae</i> + <i>M catarrhalis</i>) y en 2 no crecimiento. En 17/24 se aisló VRS: 7 en aspirado nasal y en oído, 9 en aspirado sólo y 1 en oído	Limitaciones: - Es estudio descriptivo; no hay grupo control, ni hay ningún análisis estadístico. No aportan datos clínicos para comparar entre grupos: caso (BA con OMA al inicio o a las 3 semanas de seguimiento) y control (BA sin OMA) Importancia clínica. Evidencia directa: Es frecuente la OMA en la BA, causada por patógenos bacterianos habituales. No se puede asumir relación de causalidad, ni hay datos clínicos entre BA con y sin OMA Conflicto de intereses: No constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Bonillo-Perales ⁴ 2000 España	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,e)	455 ingresos por bronquiolitis (criterios de McConochie) de <2 años, desde enero 1997 a mayo 2000 en dos hospitales de Almería Cohorte de referencia: 12.895 recién nacidos en dichos centros	Variables evaluadas: - Cardiopatía congénita con hiperaflujo pulmonar - Prematuridad, enfermedad pulmonar crónica - Edad gestacional, edad, peso, VRS (IFD, ELISA), RX tórax (infiltrados), apneas Criterio de evaluación: - Ingreso por bronquiolitis (revisión de diagnósticos al alta), UCI, ventilación mecánica, estancia	No antecedentes perinatales: 77,5%; 56 de ellos son prematuros (<36s: 8,6%), 8 tienen displasia broncopulmonar (42%), 19 tuvieron ventilación mecánica (21%, 7 durante ≥5 días: 29%); 10 tienen cardiopatía congénita (10%) Factores de riesgo de ingreso UCI: - Prematuridad: pretérmino vs a término 8,6% vs 3,18%; ORa 2,67 (1,01 a 7,56) - Edad <6 sem ORa 1,68; (1,04 a 8,19) Factores relacionados con mayor estancia hospitalaria (>11 días) - Prematuros vs a término: 8,78 días (DE 6,4) vs 6,66 días (DE 31); ORa 2,39 (1,26 a 4,52) - VRS(+) vs VRS(-): 7,98 días (DE 4,66) vs 6,87 días (DE 3,14) - Cardiopatía con hiperaflujo pulmonar: ORa 8,5 (2,37 a 30,47) - VM neonatal: OR, 4,26 (1,52 a 11,92) Diferencias con estudio Impact-RSV (ensayo clínico multicéntrico en ≤35 s sobre respuesta a Palivizumab): lactantes ingresados en Almería tienen: mayor peso RN (p<0,01), mayor edad gestacional (p<0,001), menos displasia (p<0,001), menor edad al ingreso (p<0,01) y menor peso al ingreso (p<0,001) Excluyendo cardiopatía, displasia y VM, incidencia de ingreso por BA VRS+ es similar en prematuros <32 s y 32-35 s (3,4 vs 4,3%, p>0,10)	Limitaciones: - No hay control de variables de confusión: tabaco, antecedentes familiares (asma, alergia), guardería - El ajuste de las variables no se realiza sobre la población de RN, sólo sobre lactantes ingresados, según estancia prolongada, ingreso en UCIP. No sirve para estudiar relación causal entre factores perinatales y hospitalización por BA. Sirve para conocer la incidencia de ingresos por BA y en los diferentes grupos de riesgo - Hay muchas diferencias con estudio Impact (tipo de estudio, muestra) que hace difícil valorar los resultados de la comparación - No se detalla en material y métodos cómo se realiza el análisis comparativo con estudio Impact-RSV Importancia clínica: Evidencia indirecta de que excluyendo los que tienen cardiopatía, displasia o han precisado ventilación, la incidencia de ingreso por BA VRS+ es similar en prematuros (<32 s y 32-35 s) Pacientes ingresados por BA, van a tener estancia más prolongada si tiene antecedentes de cardiopatía con hiperaflujo, ventilación mecánica neonatal, prematuridad Conflicto de intereses: No constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Bont ¹⁶³ 2000 Holanda	Cohortes 3/5 (a,c,e)	Lactantes <1 año con Insuficiencia respiratoria aguda por infección VRS+ que precisan ventilación mecánica: 30 lactantes; incluyen cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica No hay fechas de estudio: 2 temporadas de invierno CE: no constan	Variables evaluadas: Se realiza determinación de IL-8 en suero y cultivo celular para IL-10 e IL-12 en sobrenadante, mediante ELISA Otras variables: VRS+ (IFD de secreciones nasales), edad postconcepcional (gestacional+ cronológica), índice ventilatorio (cada 8 h) Criterio de evaluación: Duración de ventilación	Edad media post-concepcional: 41 s; Varones 63%, edad media 5 semanas (rango 0-50 sem), pretérminos 43% Duración de ventilación: 8 días; hay correlación+ con índice de ventilación (r: 0,47, p: 0,013). IL-12 estaba debajo de límite de detección en 5, con correlación- con duración de ventilación (r: -0,62, p< 0,001) y es predictor de la duración de la misma (r: -0,58, p: 0,003) En análisis de regresión: son variables independientes asociadas a duración VM: índice de ventilación en primeras 24 horas y valor de IL-12 en sobrenadante (r ² : -0,46)	Limitaciones: - La IL-12 es indetectable en 5 pacientes y su producción está en relación directa con la edad (a menor edad menor producción) - No establece relación de causalidad: ¿niveles bajos de IL-12 facilitan infección por VRS?, ¿se deben a la edad (hay relación directa entre edad y niveles de IL-12) o al efecto del VRS?; no estudian pacientes con insuficiencia respiratoria VRS- - No hay ciego, ni control de sesgos, ni de variables de confusión (tabaco, antecedentes familiares de asma o alergia) - Sólo hay 1 caso de displasia pulmonar y ninguna cardiopatía Importancia clínica: Escasa, hay relación inversa entre niveles de IL-12 y duración de ventilación mecánica en BA VRS+; apoya la teoría de que hay participación del sistema inmunitario en la BA por VRS Conflicto de intereses: No constan
Bradley ¹⁶⁴ 2005 EEUU	Cohortes 4/5 (a, c, d, e)	Lactantes <1 a con BA: 1º episodio de dificultad respiratoria con VRS+ (EIA, IFD o cultivo), grave (atendidos en urgencias o ingresados); incluyen 206 lactantes (198 ingresan). 1998-2001 CE: prematuridad, DBP, FQ, alt congénitas, reflujo, etc. En total: 1016 lactantes	Variables evaluadas: FiO ₂ , duración, SatO ₂ mínima, Rx tórax, ant perinatales, tabaco, alimentación, enf previas, ant de atopia, eosinofilia e IgE en sangre; en la vivienda: alérgenos (gato, perro, ácaros, cucaracha) Realizan análisis de regresión (sin criterios de inclusión: variables predictoras) Criterio de evaluación: - SatO ₂ mínima	Edad media: 4 ± 3,3 meses, 58,7% varones, raza no blanca: 46,5% Es frecuente ant. alérgicos y/o asmáticos en padres (45% y 41% respectivamente). Tabaco: madre fuma en embarazo en 25% y después del parto en 28%, otros fumadores en 40% Presentan una media de SatO ₂ mínima de 91,6% (DE: 7,3%); Estancia media: 2,5 días (DE: 2,5); Rx de tórax alterada en 75%. La raza negra tiene SatO ₂ más alta (p: 0,004) y estancia más corta (p: 0,006) que la blanca Hay correlación entre SatO ₂ y exposición a tabaco postnatal (p: 0,04), duración de ingreso (p< 0,001); padres con antecedente de asma (p: 0,003), polinosis (p: 0,004), eczema (p: 0,01) se relacionan con mayor SatO ₂ . En análisis de regresión: son variables independientes asociadas a cifras más bajas de SatO ₂ mínima: edad más joven (por cada mes DMA: 0,4 (0,1 a 0,7)), raza blanca (DMA: 2,5 (0,3 a 4,6)), ausencia de asma en madre (DMA: 2,8 (-0,1 a 5,6)), madre fumadora (DMA: 2,3 (-0,1 a 4,7))	Limitaciones: - Sesgo de selección: Estudio realizado en pacientes atendidos en el hospital (excluyen prematuros, displasia, VRS-, etc). No es ciego, ni hay grupo control, ni análisis de variables de confusión (tabaco, ant familiares de asma o alergia, guardería, etc) - Se desconoce por qué es menos grave la BA VRS+ en padres con ant de asma y en raza negra, contrario a lo aportado por otros autores Importancia clínica: Evidencia indirecta de asociación entre SatO ₂ más baja y edad más joven y raza blanca. Conflicto de intereses: No constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Brooks ¹²² 1999 USA	Cohortes retrospectivo Casos y controles anidado 2/5 (a,d)	<p>CI: Registros de ingresos por infección VRS, ≥35 semanas de gestación, desde 1985 a 1994 en niños <1 año.</p> <p>Casos: 16 niños ingresan en UCI</p> <p>Controles: 2 controles (32) por caso que no ingresan en UCI por fecha ingreso, sexo, edad y raza.</p> <p>CE: Excluyen cardiopatías congénitas, DBP, inmunodeficiencia pretérmino con deterioro clínico.</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Factores de riesgo, sibilancias, SatO₂ con oxígeno ambiente. RX tórax en primeras 12 horas, estancia antes de ingreso en UCI. <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingreso en UCI. 	<p>77% de ingresos fueron a término y un 1,8% (17) precisaron UCI</p> <p>Factores de riesgo de ingreso en UCI: Casos vs controles</p> <ul style="list-style-type: none"> - No diferencias por distrés respiratorio: 88% vs 66%; apnea 0 vs 13%; fiebre 0 vs 19% - No diferencias por hallazgos en RX tórax: hiperinsuflación (50% vs 50%); Infiltrado (31% vs 19%); ambos (6% vs 9%) - Frecuencia respiratoria (media): 63 vs 50; p=0,02 - SatO₂ (media): 88% vs 93%; p=0,01 - Curva ROC para Frecuencia respiratoria y SatO₂ cercana al 50% 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escaso tamaño muestral. - El emparejamiento no permite controlar covariables, que no son ajustadas de forma multivariante - No se recoge información de otras enfermedades concomitantes ni de tratamientos instaurados. - Los parámetros utilizados no permiten discriminar los niños que se van a deteriorar (también influye la escasa potencia del estudio) - Se excluyen prematuros <35 sem <p>Importancia clínica: evidencia indirecta escasa de limitada capacidad predictiva de ingreso en UCI de la frecuencia respiratoria y SatO₂. Escasa potencia del estudio</p> <p>Conflictos de intereses: no constan</p>
Chan ¹⁶⁵ 2002 Malasia	Cohortes retrospectivo 2/5 (c, d)	<p>Lactantes <2 años ingresados con BA (diagnóstico clínico) y VRS+ (IFD o cultivo): 216 lactantes. No hay fechas del estudio</p> <p>CE:</p> <p>No constan</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <p>Edad (corregida en prematuros), Prematuridad, Peso, Fallo de medro, Nivel socio-económico, Hipoxemia (SatO₂< 90%), Fracaso respiratorio (intubación y VM), Cardiopatía congénita</p> <p>Criterio de evaluación:</p> <p>Hipoxemia, Fracaso respiratorio</p>	<p>25 prematuros, 0 displasias, 16 con cardiopatía (no hay cianóticas); 63% son varones</p> <p>Hipoxemia: 31/216; de ellos son 24/130 de raza malaya (OR: 2,55 (1,1 a 6,2)), 11/25 prematuros (OR: 6,7 (2,7 a 16,8)) y 11/40 con fallo de medro (OR: 3,0 (1,3 a 6,8))</p> <p>Fracaso respiratorio: 7/216; de ellos son 4/25 prematuros (OR: 11,9 (2,5 a 57,0)) y 4/40 con fallo de medro (OR: 6,4 (1,4 a 29,9))</p> <p>En análisis de regresión: prematuridad es la única variable asociada a hipoxemia (ORa: 1,2 (1,1 a 1,6)) y fracaso respiratorio (ORa: 1,1 (1,0 a 2,1))</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sesgo de selección: Estudio realizado en pacientes ingresados en el hospital. No es ciego, ni hay grupo control - Es retrospectivo; datos obtenidos de H^a clínica estandar - No se tienen en cuenta variables de confusión: tabaco, ant familiares de atopia y/o asma, guardería. - No hay datos de edad media, rango de edad gestacional, no describe muestra de prematuros <p>Importancia clínica. Evidencia directa: Tamaño muestral escaso y el diseño del estudio (retrospectivo, no hay variables de confusión) no permiten establecer la relación entre prematuridad con hipoxemia y/o fracaso respiratorio en BA VRS+</p> <p>Conflicto de intereses: No constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Chatzimic hae ¹⁶⁶ 2007 Grecia	Cohortes 3/5 (a, c, e)	Lactantes 6-24 m con BA VRS+: 1º episodio de dificultad respiratoria que ingrese en RN> 2000 gr y no tabaco en embarazo: 240 lactantes. Nov-01 a Abr-05. CE: No constan	Variables evaluadas: Datos demográficos, Ant Familiares, Lactancia materna, F ambientales y socio-económicos Consideran variables de confusión: sexo, edad materna, hermanos, asma y/o alergia en familiares, nivel de educación en madre y socio-económico, guardería (>12 h/semana) Gravedad según escala RDAI modificada (23 puntos): sibilancias (espiratorias, inspiratorias, localización; 8), retracción (supraclavicular, inter-subcostal; 9), FR (3), SatO ₂ (3) Grave si ≥15 pt Criterio de evaluación: BA grave: escala ≥15 pts Realizan análisis de regresión: incluyen las variables de confusión. Se estudia la relación entre BA grave o prolongada con tabaco, lactancia materna	Edad media: 14 meses Hospitalización más prolongada en: lactancia materna <4 meses (p< 0,001) y en fumador pasivo (p< 0,001) En análisis de regresión: son variables independientes para BA grave (122/240): lactancia materna <4 meses (71% vs 28%, ORc: 6,4; ORa: 6,1 (3,4 a 10,7)) y tabaco (58% vs 37%, ORc: 2,3; ORa: 2,2 (1,1 a 3,6)) Fumador pasivo no influye en gravedad de BA si dura la lactancia materna más de 4 meses, pero si dura menos de 4 meses se incrementa el riesgo tanto en no fumadores (ORa: 9,8 (3,5 a 27,9)) como en fumadores (ORa: 2,2 (1,6 a 3,1)). Lactancia materna inf a 4 meses y fumador pasivo incrementa riesgo de BA (ORa: 16,2 (6,0 a 34,3)); también esta situación aumenta la duración del ingreso hospitalario	Limitaciones: - Sesgo de selección: Estudio realizado en pacientes ingresados en el hospital. No es ciego, ni hay grupo control. Es muestra homogénea de ingresado por BA: incluye variables de confusión, con peso RN> 2000 gr, entre 6 y 24 meses de edad - No hay datos de menores de 6 meses, donde la BA es más frecuente - No se determina VRS. En la discusión hay varias referencias a VRS, sin aportar datos de esta prueba en e l estudio Importancia clínica: Evidencia indirecta de que los neonatos a término, de más de 6 meses de edad tienen más riesgo de gravedad durante su ingreso por BA si duró lactancia materna menos de 4 meses y estuvo expuesto al tabaco Conflicto de intereses: No constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Chevret ¹⁶⁷ 2005 Francia	Cohortes retrospectivo 3/5 (a, c, e)	Lactantes (¿edad?) ingresados en UCIP por BA (criterios McConnochie): 135 lactantes (34/año), con edad media: 45 días; a los 2 años se localiza al paciente y a su médico. Sep-94 a Sept-98 Ingresan en UCIP por signos de lucha, apneas, síntomas neurológicos CE: No VM	Variables evaluadas: VRS por IFD Ant neonatales, Datos del episodio actual (motivo de ingreso, características clínicas: duración de ventilación, distres respiratorio del adulto, morbilidad no infecciosa, mortalidad) Criterio de evaluación: Mortalidad Evolución clínica respiratoria a los 2 años No realizan análisis de regresión	Primer episodio en 93%. Antecedentes familiares atópicos en 41, 101 tienen otro hermano/a; 12 acuden a guardería Describir el riesgo global de mortalidad Comparación éxitus vs supervivientes: los fallecidos son de menor edad gestacional (32 vs 38; p: 0,006), menor peso al nacer (1.525 vs 2.930; p: 0,005), precisaron VM en periodo neonatal (75% vs 17%; OR: 14,9 (1,5 a 149,6)), BA a mayor edad (79 vs 44; p: 0,046), mayor FiO ₂ (100% vs 40%; p=0,003), más distres respiratorio agudo (50% vs 4%; OR: 20,8 (2,5 a 174,3)) En los supervivientes, no hay diferencias en la evolución a los 2 años, según datos perinatales: no diferencias significativas	Limitaciones: - Estudio realizado en pacientes ingresados en UCIP. Es muestra homogénea de ingresado por BA: pero no incluye variables de confusión (tabaco) - Muestra escasa: 4 éxitus - Mala expresión de resultados: no aportan datos de DS en variables cuantitativas, ni datos de OR, IC95% ni análisis de regresión - No emplean ninguna prueba para diagnosticar asma a los 2 años, sólo la entrevista Importancia clínica: Dada la escasez de datos no sirve para poder establecer factores pronósticos de mala evolución durante ingreso en UCIP, ni a corto plazo (éxitus durante la BA), ni a largo plazo (asma a los 2 años) Conflicto de intereses: No constan
Domingo ¹²³ 2005 España	Cohortes retrospectivo 2/5 (a, c)	Lactantes <2 años que ingresan por BA (McConnochie): 271 lactantes, 62 prematuros (8 con displasia), 8 son cardiópatas. Hay criterios de ingreso y de alta. Ene-99 a Dic-99 CE: No constan	Variables evaluadas: VRS por test rápido (inmunocromatografía) Edad, sexo, prematuridad, cardiopatía, broncodisplasia, fiebre, escala de gravedad (Hospital San Juan de Dios; 0-16 puntos) al ingreso y máxima, analítica, radiología, respuesta a tratamiento Criterio de evaluación: Ingreso < 0 > 3 días Realizan estudio analítico bivariente, pruebas diagnósticas (Se, Es). No realizan análisis de regresión	VRS+: 183 (67%). Ingresan ≤3 días: 73 (grupo I) y >3 días: 198 (grupo II). Comparación entre grupos: hay diferencias significativas, de menor a mayor: escala gravedad al ingreso (5,7 vs 6,4; p: 0,031), prematuridad (OR: 2,6 (1,2 a 5,6)), VRS+ (OR: 2,5 (1,4 a 4,4)), Fiebre (OR: 2,2 (1,3 a 4,0)), Edad (3,4 vs 2,7 meses; p: 0,003), Rx de tórax alterada (OR: 3,4 (1,7 a 6,8)), escala gravedad máxima (5,9 vs 7,25; p< 0,001), Analítica (OR: 5,5 (2,8 a 11,1)), Antibioterapia (OR: 3,5 (1,7 a 7,3)), Oxigenoterapia (OR: 5,8 (3,3 a 10,4)), Necesidad de sonda NG (OR: 14,2 (5,5-36,6)) Factores de riesgo de estancia prolongada: Prematuridad, Edad inf 2 m, VRS+, T ^a > 38°, escala gravedad ≥6, Rx tórax alterada. La presencia de al menos 3 de estos criterios Se: 63,5%; Es: 79,5%; para 2 factores Se: 89,8% y Es: 46,6% (no aporta recuentos de estos cálculos)	Limitaciones: - Muestra homogénea de ingresados por BA, pero no incluye variables de confusión (tabaco, ant familiares, guardería). - A pesar de un buen diseño en el estudio (criterios de inclusión, de ingreso), hay mala expresión de resultados: no aportan datos de OR, no realizan ORa. - Los factores predictivos se realizan por Se, Es, no por regresión; no hay tablas añadidas Importancia clínica: evidencia indirecta de asociación entre estancia >3 días y prematuridad, VRS+, edadNo aporta datos concluyentes sobre su capacidad predictiva; Conflicto de intereses: No constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Duppenthaler ¹⁷ 2004 Suiza	Cohortes 3/5 (a,c,d)	Cohorte cardiopatas: niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (registro regional), nacidos en un cantón suizo entre julio 1997 y junio 2003 (n=396) Cohorte control: 54.529 nacidos sin cardiopatía o con cardiopatía hemodinámicamente No significativa	Variables evaluadas: - Comparación cohorte de cardiopatas con control - Búsqueda sistemática de VRS (IFD; los test negativos se repetían una vez) en casos atendidos con rинorrea, taquipnea, obstrucción aérea, apnea, necesidad de oxígeno o neumonía) Criterio de evaluación: - Ingresos por IRA por VRS en <24 meses (excluidos los que fueron positivos 72 horas tras el ingreso y los residentes en otros cantones) - En los ingresos: edad, estancia, necesidad oxígeno, UCI, estancia en UCI, ventilación mecánica, duración y muerte	Cardiopatía congénita: 407 de 54.947 (0,74%) nacidos vivos durante el periodo de estudio. 11 casos con cardiopatías no hemodinámicamente significativas incluidos en controles Riesgo de ingreso por IRA por VRS: - Total de ingresos 729 (10 niños con cardiopatías) - En niños no cardiopatas: <1 año: 1,2% (1,1 a 1,3); 1-2 años: 0,2% (0,16 a 0,23) - Riesgo en cardiopatas <1 año: 2% (0,9 a 3,8); 1-2 años: 0,5% (0,1 a 1,8) - RR cardiopatas vs control: <1 año 1,6 (0,8 a 3,2); 1-2 años 2,7 (0,7 a 9,7); global <24 meses: 1,8 (1,0 a 3,3) Comparación de ingresos cardiopatas vs no cardiopatas: - Los niños con cardiopatía ingresaron más frecuentemente en la UCI (50%, frente a 11%; p=0,003), durante más tiempo (media 1,5 días frente a 0; p=0,001), precisaron más frecuentemente oxígeno (100% frente a 69%; p=0,037), durante más tiempo (5 frente a 2 días; p=0,023) y precisaron más frecuentemente ventilación mecánica (20% frente a 1,8%; p=0,016)	Limitaciones: - No se ha definido la subpoblación de cardiopatas con y sin corrección quirúrgica. - Pequeño número de hospitalizaciones entre los cardiopatas. Limita la potencia del estudio. - No se detallan las características de los casos ingresados (porcentaje de bronquiolitis) - Población urbana con bajas tasa de pobreza, conclusiones que pueden ser no generalizables - No hay control de covariables de riesgo de ingreso. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de ingreso por IRA por VRS entre niños con cardiopatía congénita. Hallazgo de bajo riesgo de ingreso (en comparación con lo observado en otros estudios), no significativamente diferente de los no cardiopatas, que influye en el coste-efectividad de la prevención. Conflictos de intereses: no constan
Eisenhut ¹⁶ 2004 Inglaterra	Cohortes 3/5 (a, c, e)	Lactantes con VM en UCIP por insuficiencia respiratoria con VRS+: 54 lactantes (0-7 meses), excluyen 6 (48 en total); 13 ingresaron en UCIN, 4 tenían displasia y 15 cardiopatía congénita. Oct-01 a Mar-02 CE: alta de UCIP antes de realizar estudio o por requerir VM por patología obstructiva alta	Variables evaluadas Edad, Edad gestacional, ingreso UCIN, displasia, cardiopatía, duración de ingreso y de ventilación, inotrópicos, exitus, índice pediátrico de mortalidad, transaminasas, troponina, estudio virológico (por PCR). en secreciones nasofar y endotraqueales VHA, B y C, VEB: serología por ELISA. Cultivo tisular de adenov, influ y parainflu. CMV por PCR Criterio de evaluación: Transaminasas	22 tienen transaminasas altas (los 6 fallecidos también); 13 de 15 cardiopatas tienen transaminasas aumentadas (OR: 17,3 (3,3 a 92,5)); 11 de 15 cardiopatas han sido intervenidos antes del estudio; 6/12 con transaminasas altas tenían troponina alta (todos son cardiopatas) Exitus en casos con transaminasas altas 27,2%; en resto 0% (p<0,01) Asociación entre cardiopatía y transaminasas altas RR 3,18 (1,76 a 5,74); ajuste multivariante p<0,01 Duración VM significativamente mayor en grupo con transaminasas altas (10,6 vs 3,5; p<0,01), incluso en pacientes sin CC Uso inotrópicos más común y todos éxitos en grupo transaminasas altas (p<0,01) Todos éxitos y todos excepto uno con inotrópicos tuvieron CC	Limitaciones: - Son lactantes pequeños (<7 meses) - No es estudio ciego, no hay grupo control? (grupo con transas normales), no se tienen en cuenta variables de confusión - Mala expresión de resultados: no hay datos del estudio de virus por PCR, ni aportan datos de OR, IC95% ni del análisis de regresión (no hay criterios de introducción de variables, ni datos de ORa) - El aumento de transaminasas en cardiopatas puede ser debido a fallo ventricular dcho, con hepatitis isquémica debida a congestión hepática venosa (ya descrita en estos pacientes), sin relación con VRS Importancia clínica: Con el diseño del estudio no se puede establecer asociación entre insuficiencia respiratoria VRS+ y aumento de transaminasas en pacientes ventilados Conflicto de intereses: No constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Einsenhut ⁶⁹ 2006 Inglaterra	Revisión sistemática 2/5 (a, c)	Pacientes de cualquier edad; excluye efecto inmunológico inespecífico de la infección Criterios búsqueda: 'respiratory syncytial virus', 'RSV' and 'extrapulmonary', 'paediatric intensive care unit', 'pediatric intensive care unit', 'intensive therapy unit', 'intensive care unit', 'myocardium', 'myocardial', 'arrhythmia', 'inotropes', 'shock', 'cardiac failure', 'hepatitis', 'apnoea', 'seizure', 'fit', 'hyponatremia', 'hyponatraemia', 'antidiuretic hormone', 'kidney', 'CSF', 'cerebrospinal fluid'.	Búsqueda en Medline (1950-), Embase (1974-). Se buscó también en listado de artículos relevantes No hay datos de análisis de los resultados, sólo hay exposición de los mismos, de forma descriptiva	Aporta complicaciones extrapulmonares a nivel: -Cardíaco: miocarditis (35-54% de lactantes ventilados, se detecta VRS por PCR), arritmias-bloqueo cardíaco, taquicardia auricular, supraventricular y ventricular, flutter auricular, fibrilación ventricular, taponamiento cardíaco -Neurológico: apneas centrales (16-21% de ingresos), convulsiones generalizadas y parciales, status epiléptico, letargia, otras (estrabismo, polineuropatía axonal, encefalitis, flutter diafragmático que impide destete VM). Se detecta VRS por PCR-RT en LCR -Endocrino: hiponatremia (33% de ingresados en UCIP) en relación con ADH elevada o con la perfusión de líquidos hiponatémicos. Estrés hormonal (aumento de prolactina y GH en pacientes ventilados) -Hepatitis: aumento de transaminasas (2-4 días del ingreso) en 80% de cardiopatías congénitas y 46-49% de lactantes ventilados. Se encuentra virus en biopsias hepáticas; S de Reye por VRS -Otras: son casos únicos: hipotermia, exantema, rash escarlatiniforme, trombocitopenia, conjuntivitis Valorar poner frecuencia de las principales manifestaciones extrapulmonares, si no hay cifra resúmen al menos rangos	Limitaciones: - Es estudio descriptivo - No se realiza búsqueda exhaustiva (ensayos clínicos, comunicaciones congresos, etc), sólo en Medline y Embase - No se evalúa la validez de los artículos revisados Importancia clínica: Evidencia directa: descripción de complicaciones extrapulmonares secundarias a infección por VRS Conflicto de intereses: No constan
El-Radhi ¹²⁵ 1999 Inglaterra	Cohortes 2/5 (a, c)	Lactantes ≥ 1 mes ingresados por BA primer episodio (Criterios de McConnochie): 90 lactantes de 4,4 meses; DE: 2,7 (1-12 meses), con tº de evolución hasta ingreso de 1-13 días. Nov-97 a Feb-98 CE: No constan	Variables evaluadas: VRS: por kit Directigen RSV, Temperatura (fiebre: Tº>38° en una o >37,8° en dos determinaciones), Rx de tórax, Edad Criterio de evaluación: Necesidad de O ₂ : muy grave (intubación), grave (O ₂), leve (no O ₂) Duración del ingreso Realizan estudio analítico bivariente, no de regresión	Duración de ingreso: 3,1; DE: 1,9 (1-10 días). VRS+: 55 niños (61%) y fiebre: 25 lactantes (28%). 13 fueron prematuros El grupo febril tenía media de edad más alta (5,3 vs 4 meses; p: 0,033), mayor duración de ingreso (4,2 vs 2,7 días; p< 0,005), mayor gravedad (OR: 6,1 (2,3 a 16,4)) y más Rx tórax patológica (OR: 8,9 (3,2 a 25,2)). No influye prematuridad No hay cardiopatías ni displasias broncopulmonares.	Limitaciones: - Son lactantes ingresados y pequeños (<12 meses) - No es estudio ciego, no hay grupo control? (grupo afebril) no se tienen en cuenta variables de confusión (sólo prematuridad); no hay datos de estudio de otros virus ni de coinfección (justificaría la fiebre) - Mala expresión de resultados: no aportan datos de OR, IC95% ni del análisis de regresión (no hay datos de ORa) Importancia clínica: Con el diseño del estudio no se puede establecer de forma clara la asociación entre fiebre (Tº> 38°) y gravedad de la BA Conflicto de intereses: No constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Eriksson ¹⁸ 2002 Suiza	Cohortes 3/5 (a,c,d)	<p>Cohorte de referencia: población del área norte de Estocolmo entre los años 1987-1998: sin factores de riesgo 46.231, cardiopatas 390, prematuros 33-35 sem 1461, <32 sem 633, con enfermedad pulmonar crónica 244</p> <p>CI: Ingresos por infección por VRS en hospital pediátrico: 1.503 (1354 viven en área del hospital, 149 proceden otras área de salud)</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detección de Ag de VRS a los casos con síntomas respiratorios (IFD) + época de gripe Influenza A y B. - Prematuridad (<36 sem), enfermedad crónica pulmonar, malformaciones cardíacas, malformaciones respiratorias, infección nosocomial (> 4 días de ingreso). <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio y duración de las epidemias. - Incidencia de ingreso por infección VRS - Ingresos posteriores por sibilantes 	<p>1.503 ingresos; Mediana edad: área hospital 2,7 meses (RIC 1,3-5,9). No área hospital: 2,5 meses (RIC 1,0-5,8)</p> <p>Infección nosocomial: 48 pacientes (3%)</p> <p>Epidemias alternas de comienzo precoz e intensas con comienzo tardío y leves.</p> <p>Riesgo de ingreso (epidemias leves-intensas): 0,8% vs 1,4%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sin factores de riesgo: 0,8% vs 1,4%. - Prematuros <32 sem: 1,6% vs 3,2% - Prematuros 33-35 semanas (3%) 0,7% vs 2,7% - Con enfermedad pulmonar crónica: 2,9% vs 7% - Cardiopatas: 2,8% vs 6,4%. - Existencia de hermanos: sin factores de riesgo OR 2,42 (2,08 a 2,81); para prematuros sin enf. pulmonar OR 2,20 (1,37 a 3,53); con enfermedad pulmonar 2,83 (1,08 a 7,42) <p>Ingreso en UCI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sin factores de riesgo es de 0,2 vs 0,1%. - Prematuros <32 sem: 0,1% vs 1% - Prematuros 33-35 sem: 0,1% vs 1% - Enfermedad pulmonar crónica: 1,2% vs 4,5% - Cardiopatas: 0,8% vs 2,3%. <p>Complicaciones de los ingresos: UCI (compara con grupo >2 meses sin factores de riesgo); Ventilación mecánica; Exitus; Ingresos por sibilantes posteriores</p> <ul style="list-style-type: none"> - Displasia broncopulmonar (49): 29% (OR 3,86; 1,97 a 7,56); 24%; 1; 16% - Cardiopatas (59): 22% (OR 2,73; 1,40 a 5,32) ; 12%; 1; 12% - Malformaciones tracto respiratorio (28): 14%; 11%; 0; 18% - Otras enfermedades crónicas (78): 17%; 3,9%; 0; 7,7% - Prematuro sin displasia (108): 34% (OR 5,03; 3,13 a 8,08); 10%; 1; 9,3% - Sin factor de riesgo: >2 meses (682): 9,4%; 0,7%; 2; 8,4%; <2 meses (530): 17% (OR 1,98; 1,40 a 2,78); 3%; 0; 4,9% 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Información de cohorte de referencia basada en registros - No se valora la influencia de otros factores de riesgo - No se describen la clínica de los casos incluidos <p>Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de ingreso por infección por VRS en un área y época concretos. Bajo riesgo de ingreso en población de riesgo. Alternancia anual de epidemias de comienzo precoz e intensas con comienzo tardío y leves.</p> <p>Conflicto de intereses: no consta.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Fasheh-Youssef ¹⁷⁰ 2002 España	Cohortes 2/5 (a, c)	Lactantes < 2 años ingresados por BA (Criterios de McConnochie): 98 lactantes (2,5 meses, DE: 2,3, rango: 1-11). 98-99 a 00-01 CE: prematuro, cardiópata, displasia bronquial, no UCIP	Variables evaluadas: Auscultación y RX tórax 2 grupos según AR: estertores y sibilancias, cada uno subdividido en otros 2 (con o sin alt Rx tórax) VRS: por IFD Criterio de evaluación: Escala de gravedad del H S Joan de Déu (de 0 a 16 puntos): sibilancias o estertores (2), tiraje (3), entrada de aire (3), SatO ₂ (2), FR (3) y FC (3) Respuesta a Salbutamol : descenso en más de 1 punto de escala basal y a los 30' Duración de ingreso Realizan estudio analítico bivariente, no de regresión	84 son VRS+; 42 con alt radiológicas. T° de evolución hasta ingreso de 2,6 días, DE: 1,3. Duración de ingreso: 4,4, DE: 2,4. Según Auscultación: 49 crepitantes (29 con y 25 sin alt RX), 44 sibilancias (13 con y 31 sin alt Rx) y 4 normales 65 lactantes respondieron a Salbutamol; los respondedores tenían media de edad más alta (2,9 vs 1,7 días, p: 0,004), mayor porcentaje de sibilantes (58% vs 18%, p< 0,001). No influye oxigenoterapia, duración de ingreso (4,1 vs 4,7), ni alteraciones radiológicas en la respuesta broncodilatadora No hay prematuros, ni cardiópatas, ni displasias broncopulmonares Estancia hospitalaria mayor si infiltrado/atelectasia (5,2 vs 3,8 días; p: 0,01)	Limitaciones: - Son lactantes ingresados y pequeños (<12 meses). - No es estudio ciego, no se tienen en cuenta variables de confusión - Mala expresión de resultados: no aportan datos de OR, IC95% ni del análisis de regresión (no hay datos de ORa) Importancia clínica: Con el diseño del estudio no se puede establecer de forma clara la asociación entre respuesta a salbutamol y/o duración del ingreso con clínica de la BA Conflicto de intereses: No constan
Fjaerli ¹⁷¹ 2004 Noruega	Cohortes Retrospectivo 3/5 (a, b, c)	Lactantes < 2 años ingresados por BA VRS+ (no define criterios CIE 9 y 10): 764 lactantes (822 ingresos: 707 único y 57 con 2 o más). Feb-93 a Ene-00 CE: No constan	Variables evaluadas: VRS: por ELISA Prematuridad, DBP, cardiopatía, enfermedad neuromuscular, respiratoria, inmunológica, otras. Analizan grupo de alto riesgo comparado con bajo riesgo Criterio de evaluación: incidencia de ingreso por BA VRS+ Realizan estudio analítico bivariente, no de regresión	Predominio en varones, <6 meses (45%); 9 precisaron ventilación mecánica (5 con factores de riesgo) y 2 fallecieron (los 2 con factores de riesgos). 77 tenían factores de alto riesgo (10%): 58 prematuros (12 con broncodisplasia, 4 cardiópatas), 12 cardiopatías aisladas, 7 trisomía 21 (4 con cardiopatía). Estancia media es más alta en alto riesgo (8 vs 4 días, p<0,001), prematuro (8 vs 4 días, p<0,001), trisomía 21 (7,5 vs 4 días, p<0,001); Incidencia hospitalización por BA VRS+: total: 14,1/1000; en prematuros: 16,2/1000 y en trisomía 21: 154/1000 Riesgo ingreso calculado asociado a prematuridad: OR: 1,13 (0,9 a 1,5) y Trisomía 21: OR: 11,79 (5,2 a 26,2)	Limitaciones: - Escaso nº de lactantes con factores de riesgo. - No hay control de pérdidas (para cálculo de incidencia). - Baja incidencia de ingresos en prematuros (menor que en otras series) y sin diferencia con población general, aunque quizá es más adecuado hablar de prevalencia (no hay seguimiento de RN) - Mala expresión de resultados: no aportan datos de OR, IC95% ni del análisis de regresión (no hay datos de ORa). Importancia clínica: dudas sobre la potencia del estudio (los prematuros no tienen más riesgo de ingreso). Evidencia indirecta sobre el riesgo asociado a trisomía 21 (riesgo 11 veces mayor). Conflicto de intereses: No constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Flamant ¹⁷² 2005 Francia	Cohortes retrospectivo 3/5 (a, b, c)	Lactantes < 1 año ingresados en UCIP con ventilación por fracaso respiratorio VRS+: 151 lactantes durante 8 años. Ene-96 a Dic-03 CE: No constan	VRS: por IFD Variables evaluadas: Edad corregida a la gestación, prematuridad, displasia broncopulmonar (DBP), cultivo bacteriano endotraqueal, Criterio de evaluación: duración de ventilación, necesidad de ECMO, mortalidad Realizan estudio analítico bivalente, y de regresión	7 de ellos con cardiopatía, 13 con broncodisplasia, 58 prematuros, 14 precisaron ECMO y 77 ventilación ≥ 6 días Los pacientes con ECMO tienen más DBP (OR 8,9 (2,4 a 33,1)), mayor duración de la ventilación (p< 0,0001) y mortalidad (p< 0,0001) Análisis de regresión: -para ECMO: DBP (ORa: 11,8 (2,2 a 63,1)) -para mortalidad: no hay variables predictoras -para duración de ventilación ≥ 6 días: DBP (ORa: 11,9 (1,4 a 100)), EG < 32 s (ORa: 4,2 (1,3-13,7)), Colonización bacteriana traqueal (ORa: 3,4 (1,5-7,7)), especialmente para H influenzae (ORa: 3,0 (IC95: 1,2-7,5)), Oxígeno suplementario neonatal (ORa: 3,4 (1,2-10,4))	Limitaciones: - Es retrospectivo. No es ciego ni randomizado, no hay análisis con variables de confusión - No están definidos los criterios para inicio o finalización de la ventilación, sí para inicio de ECMO - Pocos cardiopatías en la muestra lo que puede explicar la falta de significación en duración de VM ≥ 6 días Importancia clínica: evidencia indirecta del papel de los factores de riesgo de gravedad: prematuridad, suplemento de O ₂ neonatal, displasia y colonización bacteriana en tráquea; para necesidad de ECMO: displasia broncopulmonar Conflicto de intereses: No constan
Fodha ¹⁷³ 2007 Túnez	Cohortes retrospectivo 3/5 (a, b, c)	Lactantes < 1 año, ingresados por BA VRS+: 81 lactantes, edad media: 1,9 meses (DE: 0,3). Año 2005. CE: Cardiopatía congénita con alteración hemodinámica, inmunodeficiencia conocida, precisar O ₂ >7 días 3 meses antes por displasia broncopulmonar, tratamiento con corticoides sistémicos 3 semanas antes, ribavirina o palivizumab (3 meses antes)	Variables evaluadas: sexo, edad, edad de gestación, peso, carga viral, subgrupo de VRS Criterio de evaluación Gravedad: FR >60, ingreso>7 días, estancia en UCIP. Realizan estudio analítico bivalente, no de regresión	28 son de riesgo (EG<37 s, peso RN < 2500), 38 son < 28 días, 37 ingresan >7 días, 27 ingresan en UCIP. Mayor porcentaje de neonatos que lactantes presentan al menos un factor de riesgo (45% vs 26%, p<0,001) Duración media hospitalización mayor entre pacientes con algún factor de riesgo (9,1 vs 7,3 días, p: 0,03) y neonatos (8,9 vs 7,0 días, p:0,03) Mayor proporción de pacientes con factor de riesgo o neonatos requirió ingreso en UCIP o VM (p<0,001) -Carga viral: no hay diferencias en grupo de riesgo, sexo; mayor carga en neonatos que en > 28 días (3,8x10 ⁶ vs 1,7x10 ⁶) -Subgrupos: VRS B: 60, VRS A: 9, no tipable: 12; no tipable es más frecuente en grupo de riesgo, precisan más ingreso en UCIP y/o VM (ns); grupo B y no tipable precisan más estancia hospitalaria (ns) Gravedad, no relacionado con subtipo de VRS, sí con: -FR >60: con algún factor de riesgo (46% vs 36%, OR: 1,6 (0,6 a 3,9); ns), neonato (50% vs 30%, OR: 2,3 (0,9 a 5,7)); ns) -Ingreso>7 días: con algún factor de riesgo (68% vs 34%, OR: 4,1 (1,6 a 10,9)), neonato (50% vs 30%, OR: 4,0 (1,6 a 10,0)) -UCIP: con algún factor de riesgo (61% vs 19%, OR: 6,7 (2,4 a 18,5)), neonato (56% vs 12%, OR: 10,5 (3,4 a 32,5))	Limitaciones: - No es ciego ni randomizado, no hay análisis con variables de confusión. - Elevado número de neonatos (es criterio de ingreso): mayor nº de estancia, ingreso en UCIP: más severidad - Escaso nº de VRS A: diseño no sirve para encontrar diferencias según subtipo de VRS - Carga viral: influye momento de evolución de la enfermedad, es de aspirado nasofaríngeo (no bronquial, aunque suele existir buena correlación) Importancia clínica: Con las limitaciones del estudio, no se puede establecer de forma clara la relación entre la gravedad con edad <28 días y carga viral. Conflicto de intereses: No constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
González García ²³ 2000 España	Cohortes retrospectivo 3/5 (a, c, e)	Estudio riesgo de ingreso: nacidos en Hospital Medina del Campo <24 meses 1991-95 (3.400) Estudio gravedad: ingresados por bronquiolitis en esos años (61) CI: Criterios de McConnochie.	Variables evaluadas: Edad al ingreso, sexo, malformación congénita, edad gestacional, síntomas (dificultad respiratoria, tos, rinitis, rechazo de tomas, vómitos, fiebre), VRS (IFD), auscultación (sibilancias bilaterales, roncus, crepitantes, espiración alargada, disminución ventilación), hallazgos radiológicos Criterio evaluación: - Riesgo de ingreso - Gravedad (grave, moderada, leve) según escala (FR, sibilancias, cianosis, pO ₂ , pCO ₂ y pH). No precisa rangos	Riesgo de ingreso: - Incidencia acumulada anual 1,79% (1,37-2,30) - Diferencia entre años significativa - Incidencia ingreso en niños con malformaciones graves vs sanos: 13,11% vs 1,59% (RR 8,26; 4,10 a 16,02) - Media de edad al ingreso: 5,98 meses Gravedad: - Edad (mediana) en grupos grave, moderado y leve: 1 vs 5 vs 5,5 meses (p=0,0056) - VRS (+): 35 (57,3%) - Comparación casos leves (32) / moderados (23)/ graves (6) (medias): duración ingreso (6,03 vs 9,39 vs 9,66; p<0,001); días con oxígeno (1,25 vs 1,52 vs 2,50; p=0,015); edad al ingreso en meses (6,9 vs 5,7 vs 1,8; p=0,0056) - Análisis multivariante gravedad (moderado/grave vs leve): rechazo tomas (OR 4,08; 1,10 a 16,80), vómitos (OR 4,22; 1,14 a 25,30) y espiración alargada (OR 5,35; 1,14 a 24,30)	Limitaciones: - Escaso tamaño muestral. Especialmente de formas graves. - Muestra probablemente sesgada por exclusión de nacimientos de alto riesgo en centros de referencia - Clasificación de gravedad subjetiva (no se cuantifica la escala). Variables evaluadas incorporadas al criterio de evaluación Importancia Clínica: evidencia indirecta sobre riesgo de ingreso en nuestro medio. Variables al ingreso asociadas a peor evolución: vómitos, rechazo de tomas, espiración alargada. Malformaciones neonatales graves son importante factor de riesgo para ingreso Conflicto de interés: no constan
Hanna ¹⁷⁴ 2003 Reino unido	Serie de casos 2/5 (a, c)	Pacientes ingresados (130) por bronquiolitis por VRS (IFD) en una UCI pediátrica regional en 2 inviernos (1999-2001) CE: Excluidos 39 por factores de riesgo de hiponatremia previos (14 con diuréticos, 2 nefropatías, 10 cardiopatías) o falta de datos del sodio (13)	Variables evaluadas: Edad Criterio evaluación: Hiponatremia (<136 mMol/l) al ingreso o en las dos primeras horas Hiponatremia importante (<130 mMol/l) Convulsiones relacionadas	Riesgo de hiponatremia 33% (30/91), <130 mMol/l 11% Edad media de casos con y sin hiponatremia 6 vs 7 semanas (p=0,82) Convulsiones 4% (4 casos); sodio entre 114-123 mMol/l	Limitaciones: - Serie de casos con muestra que puede ser poco representativa del conjunto de bronquiolitis. Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de hiponatremia en pacientes con bronquiolitis. Probable sobreestimación del riesgo. Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Holman ¹⁷⁵ 2003 USA	Cohortes retrospectivo Casos y controles anidado 4/5 (a, b, c, d)	<p>Cohorte de referencia: nacidos los años 1996-98 en USA</p> <p>Casos: 229 muertes infantiles relacionadas con bronquiolitis (CIE9 466.1) 1996-1998</p> <p>Controles: 2.336 supervivientes (relación 1:10) emparejados por mes y año de nacimiento</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte: peso al nacimiento, edad gestacional y raza - Casos y Controles: Edad gestacional, peso al nacimiento, región, Apgar 5 min (falta en 24%), visitas prenatales, edad y educación de la madre, tabaquismo materno (falta en 20%), multiparidad, orden de hermanos <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad 	<p>Tasa mortalidad infantil por bronquiolitis</p> <p>Global: 2/100.000 nacidos vivos, Varones vs mujeres 2,2 vs 1,7 (RR 1,3; 1 a 1,7) Negros vs blancos 4,2 vs 1,5 (RR 2,7; 2,1 a 3,6) La mayoría de las muertes >28 días de vida (98,2%) Edad media 3 meses, 55% 1-3 meses</p> <p>Tasa mortalidad <1500g vs 1500-2499 y ≥2500g: 29,8 vs 6,4 y 1,3 por 100.000 nacidos vivos</p> <p>Tasa mortalidad <32 sem, 32-35 sem y ≥36 sem: 19,7%, 5,8% y 1,3% por 100.000 nacidos vivos; mayor en raza negra 25,7 vs 14,9, 8,3 vs 5,0 y 2,5 vs 1,1</p> <p>Comparación casos y controles: (análisis multivariante)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Peso <1500 g: ORa 13,9 (5,2 a 37,0); 1500-2499 g: ORa 3,0 (1,7 a 5,3) - Apgar 5 min 0-7: ORa 4,5 (2,1 a 9,6) - Orden de hermanos (respecto 1º): 2º hijo ORa 2,0 (1,2 a 3,5); 3º ORa 2,5 (1,3 a 5,0); ≥4º ORa 6,3 (3,1 a 12,8) - Edad materna (respecto 25-29): <17 años ORa 3,7 (1,1 a 12); 17-19 años ORa 4,4 (2,1 a 9,3); 20-24 años ORa 2,5 (1,4 a 4,5); >30 años ORa 0,5 (0,2 a 1) - Educación materna (respecto >13 años): 0-11 años ORa 1,9 (1,0, 3,6); 12 años ORa 1,0 (0,6 a 1,8) - Tabaco durante embarazo. ORa 1,6 (1,0 a 2,6) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Datos de causa de muerte obtenidos a partir de registros de mortalidad. - No recogidos en 24% Apgar 5 min, ni en 20% historia tabaco materno durante gestación - No se han controlado factores socioeconómicos <p>Importancia clínica: Evidencia indirecta sobre el riesgo de mortalidad asociada a bronquiolitis y el papel de ciertos factores de riesgo. Destaca el hecho de que la mayoría de las muertes por bronquiolitis ocurren en lactantes con peso normal al nacer</p> <p>Conflicto de intereses: no consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Horn ¹⁷⁶ 2003 USA	Cohortes retrospectivo 3/5 (a, c, d)	304 lactantes <12 meses con bronquiolitis (CIE 466.1) o neumonía por VRS o virus no especificados ingresados en 9 hospitales infantiles desde Abr 1995 a Sep 1996 215 lactantes ≥37 sem y 89<37 sem, divididos en 3 subgrupos ≤32 (n=28), 33-35 (n=31), y 36 (n=30) sem	Variables evaluadas: Índice de gravedad al ingreso, 24 horas: "Pediatric Comprehensive Severity Index" (PCSI: conjunto de factores de historia, parámetros fisiológicos, pruebas complementarias y exploración física puntuados de 0 a 4) Edad gestacional Edad, sexo, VRS (detección antigénica 87,5%; cultivos 11,2%; no registrado en 1,3%) Criterio de evaluación: Índice de gravedad máximo. Ingreso en UCI Intubación endotraqueal	Según edad gestacional (≤32 vs 32-35 vs 36 vs ≥37): - Ingreso en UCI: 39,3% vs 48,4% vs 30% vs 27,9% (p=0,101); OR 33-35 sem vs ≥37 ajustada por PCSI al ingreso: 2,25 (0,9 a 5,3) - Intubación: 21,4% vs 38,7% vs 20% vs 12,1% (p=0,002); OR 33-35 sem vs ≥37 ajustada por PCSI al ingreso 5,75 (2,1 a 15,6) - Estancia hospital media: 5,8 vs 7,7 vs 4,2 vs 3,8 (p=0,021); modelo multivariante ≤32 sem (p=0,006); 32-35 sem (p<0,0001) - Estancia UCI media: 6,8 vs 8,4 vs 4,9 vs 4,1 (p< 0,0001); modelo multivariante: interacción PCSI ingreso com 32-35 sem (p=0,036) - PCSI medio ingreso: 20,1 vs 19,8 vs 19,4 vs 17,2 (p=0,286) Modelo predictivo multivariante de ingreso en UCI; variables predictivas: edad en días (β= 0,007; p=0,0003), PCSI al ingreso (β= 0,116; p<0,0001), cardiopatía (2,69; 0,99 a 7,3) y tipo de hospital Modelo predictivo multivariante de intubación; variables predictivas: edad, sexo femenino (OR 0,32; 0,1 a 0,9), interacción prematuridad con PCSI al ingreso, PCSI al ingreso, displasia broncopulmonar (OR 8,12; 1,1 a 59,1) y tipo de hospital Modelos multivariantes de estancia sólo ofrecen coeficientes y significación estadística	Limitaciones: No definidos criterios de exclusión. Tamaño muestral pequeño. No se recoge información sobre de riesgo adicionales como exposición a humo tabaco, asistencia a guardería, gestación múltiple, etc El ajuste por PCSI al ingreso supone un sobreajuste, ya que recoge gravedad potencialmente asociada a prematuridad. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el papel de la prematuridad como factor de riesgo de ingreso en UCI, intubación y prolongación de la estancia hospitalaria o en UCI. Tamaño muestral pequeño impide establecer relación dosis-efecto (lactantes 33-35 sem tienen peores resultados hospitalarios que ≤32 sem) Conflicto de interés: no consta
Kaneko ¹⁷⁷ 2001 Japón	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,e)	157 niños <4 años ingresados por IRA vías inferiores (RX tórax alterada, sibilantes, dificultad respiratoria o tiraje) por VRS (IFD o EIA) en Shizuoka desde julio 1995 a junio 1999	Variables evaluadas: - Edad - Cardiopatía - Displasia broncopulmonar Criterio de evaluación: - Gravedad: necesidad de oxígeno (SatO ₂ <90% o dificultad respiratoria intensa) o ventilación mecánica	Graves: 20 (12,7%): 3 (1,9%) requirieron VM, y 17 (10,8%) O ₂ Factores de riesgo de gravedad: - Edad: <3 meses vs >3 meses: 13/19 (65%) vs 6/137 (4,3%) (P<0,0001) - Cardiopatía congénita: 6/7 (85,7%) vs 14/150 (9,3%) (p<0,0001) - Displasia broncopulmonar: 2/2 (100%) vs 18/155 (11,6%) (p<0,05) Factores de gravedad, ajuste multivariante: - <3 meses: OR 59,9 (14,7 a 244,0) (p<0,0001) - Cardiopatía congénita OR 99,2 (8,5 a 1160,1) (p<0,0005)	Limitaciones: - Pequeño tamaño muestral, niños <4 años - No definidos criterios de exclusión - Insuficiente tamaño muestral para controlar ciertas variables en el análisis multivariante - Escaso número de pacientes prematuros en la muestra (todos >12 meses) Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el papel de la edad (< 3 meses) y la presencia de cardiopatía como factor de riesgo de gravedad Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Kemper ¹⁷⁸ 2005 USA	Cohortes retrospectivo 1/5 (c)	Ingresos por bronquiolitis (429 ingresos de 409 niños) <3 años, enero-abril y octubre a diciembre de 2000 a 2002 CE: - Fibrosis quística, asma previo, cardiopatía, traqueotomía previa, nefropatía, cáncer, errores del metabolismo, cromosomopatías, hipotiroidismo, diabetes, con sonda nasogástrica - Ingresos >14 días, tratados con ECMO o con oxígeno al alta	Variables evaluadas - Edad, sexo, edad gestacional, VRS, historia de asma o tratamiento broncodilatador (discordancia con criterio de inclusión), duración del ingreso, necesidad de oxigenoterapia o de cuidados intensivos Criterio de evaluación: Reingreso en los 30 días siguientes al alta	Primer ingreso: - Edad media 4 meses (0-36 meses) - A término 75% - Predominio de varones (63%) - Antecedente de asma o ingresos por asma o bronquiolitis: 5% - Medicación previa con broncodilatadores (11%) o corticoides (4%) - VRS: Medido en el 17% (n=71), siendo 76% positivo (n=54) - Duración estancia hospitalización inicial (media 2 días, rango 1-3 días) - Necesidad de oxigenoterapia: 73% Reingreso dentro de 30 días del alta por bronquiolitis: 3,7% (2,1% a 6%) (n=16) Factores de riesgo: - No se asoció a edad, prematuridad, sexo, historia de asma o cuidados intensivos - Menor riesgo reingreso si requirieron O ₂ suplementario 2,4% (7/293) vs no requirieron suplemento O ₂ (8%, 8/101), p=0,02	Limitaciones: - No se realizó análisis multivariante por escaso tamaño muestral - Criterios de exclusión eliminan casos de bronquiolitis de alto riesgo. Discordancia en la consideración del asma como criterio - No datos sobre seguimiento ambulatorio tras hospitalización - Escasa relevancia del reingreso como criterio de gravedad Importancia clínica: escasa evidencia indirecta sobre los factores de riesgo de reingreso postbronquiolitis. Resultado paradójico (sujetos que no precisaron oxígeno reingresan más) Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Kho ¹⁷⁹ 2004 USA	Cohortes retrospectivo 2/5 (a, c)	Ingresos en UCI de <2 años por IRA (bronquiolitis o neumonitis viral) durante 4 años (1996 a 1999) en un hospital (236) CE: RX tórax con condensación, prematuridad ≤33 semanas, enfermedades crónicas, problemas neurológicos anteriores, bacteriemia o traumatismo	Variables evaluadas - Etiología (IFI y cultivo viral): VRS y otros virus - Sexo, raza, edad Criterio de evaluación: - Gravedad: intubación y ventilación mecánica, estancia - Síntomas de encefalopatía aguda: apnea, convulsiones, déficit neurológico al alta, consulta a neurología o rehabilitación, estudio de LCR, EEG o resonancia craneal	Etiología: VRS+ 121; VRS- (115). Otros virus 38%: adenovirus (5), CMV (5), coxsackie (3), echovirus (2), influenza A (9), influenza B (2), parainfluenza (11) y rinovirus (7) Sexo: Varones vs mujeres 154 (65,3%) vs 82 (34,7%) Raza: blancos 95 (40,3%), 79 hispanos (33,5%), 47 nativos americanos (19,9%), y otros 6,4% Edad (media): 5,2 meses; 6,5 para grupo VRS- y 3,8 para VRS+ (p<0,0001) Gravedad según etiología: - Necesidad de intubación o VM: 31,4% en grupo VRS+, y 23,5% en VRS- (NS) - Duración media estancia en UCIP 3,3 días en grupo VRS+, y 2,2 días en VRS- (p<0,005) - Cualquier síntoma o signo de encefalopatía aguda: 44 (36,4%) en grupo VRS+, y 45 (39,1%) en VRS- (NS) - Apneas: 19,8% en grupo VRS+ y 16,5% en VRS- (NS) - Convulsiones: 6,6% en grupo VRS+ y 12,2% en VRS- (NS) - Anomalías examen neurológico: 9,1% en grupo VRS+ y 10,4% en VRS- (NS) - Alteraciones en LCR: 12/30 (40%) en grupo VRS+ y 7/24 (29%) en VRS- (NS) - EEG anormal: 4/12 (30%) en grupo VRS+ y 4/13 (31%) en VRS- (NS)	Limitaciones: - No se han controlado covariables potencialmente asociadas a la etiología - Falsos negativos 13% IFI y 27% cultivo viral Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la no existencia de asociación entre etiología por VRS y riesgo de complicaciones neurológicas Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Kneyber ¹⁸⁰ 2005 Holanda	Cohortes retrospectivo 3/5 (a, c, d)	82 lactantes <12 meses, con IRA inferior (bronquiolitis y/o neumonía) por VRS (IFD y/o cultivo viral) en una UCIP oct 1996 a abril 2001 No criterios de exclusión	Variables evaluadas: - Ventilación mecánica (VM), duración - Edad, sexo, leucocitosis, fiebre, edad gestacional Criterio de evaluación: - Infección pulmonar bacteriana asociada (hemocultivos, aspirado endotraqueal) en pacientes con VM	Sexo: 51 varones vs 31 mujeres Edad media: 1,5±0,2 meses Edad gestacional media: 36,6±0,4 semanas VM: 65 (79%), duración media 10,8±0,8 días Antibioterapia: 78 (95%), 100% en pacientes con VMi Grupo ventilados (65) vs no ventilados (17) comparables en características demográficas y clínicas, excepto prematuridad (41,5% vs 11,8%; p=0,003) fiebre ≥38,5°C (23% vs 81,2%; p=0,03) y leucocitosis (6,2% vs 23,5%; p=0,03) Cultivos en pacientes con VM: 38/65 (58,5%): 13 (20%) hemocultivo y aspirado endotraqueal, 14 sólo hemocultivo, y 11 sólo aspirado endotraqueal Cultivos positivos en pacientes con VM: 10/38 (26,3%): 1/27 (3,7%) hemocultivos y 9/24 (33,3%) de aspirado endotraqueal Antecedente de prematuridad: 1/16 vs 9/22 (p=0,05) No diferencias en otras características demográficas y clínicas	Limitaciones: - Pequeño tamaño muestral - Faltan cultivos tanto en ventilados como en no ventilados - Todos los ventilados recibieron antibióticos - No criterios de valoración de papel patogénico de la infección bacteriana - No se detalla el análisis multivariante Importancia clínica: evidencia indirecta de bajo riesgo de infección bacteriana asociada. Asociación inversa con prematuridad Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Kupperman ¹⁴⁶ 1997 USA	Cohortes 2/5 (a, c)	Lactantes <24 meses, febriles y previamente sanos atendidos en 3 servicios de urgencias pediátricos (nov94-abril95) Cohorte con bronquiolitis (n=156) (sibilancias y/o retracciones, asociados a rinorrea o signos resp superiores) Cohorte control (n=261) fiebre sin bronquiolitis CE: vacunación o antibióticos 48 horas antes, infección focal (excepto otitis), inmunodeprimidos, infección viral específica, enfermedad crónica	Variables evaluadas: - Escala de gravedad de Yale - Escala pulmonar de Tal modificada (SatO ₂) - Análisis rutinarios (criterios de Baraff) - IFD o EIA viral en muestras nasofaríngeas (VRS, adenovirus, influenza y parainfluenza) Criterio de evaluación: - Bacteriemia (hemocultivo en todos): crecimiento cualquier patógeno bacteriano - Urocultivo en niñas, y niños < 6 meses: ≥10 ⁴ UFC/ml, obtenida por cateterización uretral - Seguimiento telefónico 4-7 días después, o si hemocultivo+ para reevaluación - Seguimiento de ingresados hasta el alta	Comparación grupo bronquiolitis vs control: - Más pequeños grupo bronquiolitis que grupo control, aunque porcentaje similar de <2 meses - Más prematuridad, episodios previos de enfermedad del tracto respiratorio inferior e historia familiar de asma - Neutrófilos absolutos menores en grupo bronquiolitis; leucocitos y cayados absolutos similares - Menor piuria (≥10 leucos/campo) en bronquiolitis - Pleocitosis en LCR en 9% vs 18% (p=0,37) de niños que precisaron PL de grupo bronquiolitis vs control (p=0,63), sin crecimiento bacteriano en ambos grupos - Rx tórax obtenidas en 97,5% grupo bronquiolitis vs 26,8% en control (p<0,001) - Detección VRS en 46% vs 9% (P<0,001) Bacteriemia 0 (0% a 1,9%) en grupo bronquiolitis vs 2,7% (1,1% a 5,4%; p=0,049) en grupo control; ninguno de los controles VRS+ tuvo bacteriemia ITU 1,9% en grupo bronquiolitis vs 13,6% en grupo control (OR 0,12; 0,02 a 0,55; p=0,001); ninguno de los controles VRS+ tuvo urocultivo+ Bronquiolitis<2 meses (n=36) ninguno bacteriemia o ITU	Limitaciones: - Escasa muestra de pacientes <2 m para hacer comparaciones estadísticas y extraer conclusiones - Muestra seleccionada sin criterios - Neumonía lobar en Rx fue criterio de exclusión - No búsqueda de urocultivos en niños >6 meses - No control multivariante Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el bajo riesgo de bacteriemia o ITU en niños con bronquiolitis. Aplicable a la hora de decidir la realización de pruebas complementarias relacionadas Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Langley ¹⁸¹ 1997 Canadá	Cohortes prospectivo 2/5 (a,e) Multicéntrico	<p>CI: 1603 ingresos por IRA baja por VSR, entre Ene a Abr de 1993 y 1994, en 9 centros (72% de los elegibles) niños <2 años, y niños >2 años con enfermedad pulmonar o cardiaca o inmunosupresión, con. El segundo año sin límite de edad</p> <p>CE: pacientes con sólo clínica de IRA alta</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Información demográfica, oximetría, diario de tratamiento. - Métodos empleados para evitar contagio nosocomial - VSR (IFD o EIA) en aspirado nasofaríngeo en casos de IRA baja desarrollada tras el ingreso durante época epidémica <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporción casos comunitarios y nosocomiales (>72 horas tras el ingreso): - Comparación de la estancia media atribuible al VRS - Causa de permanencia en el hospital (variabilidad interobservador 0,8 a 1) 	<p>Proporción de infecciones nosocomiales: 6%; varió entre los distintos centros entre 2,8% y 13%.</p> <p>Factores de riesgo de infección nosocomial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prematuridad: OR 2,3; p<0,0001 - Inmunodepresión: OR 13,6; p<0,00001 - Enfermedad pulmonar: OR 3,93; p<0,00001 - Cardiopatía: OR 5,59; p<0,00001 <p>Estancia atribuible al VSR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 días en la infección adquirida en la comunidad y 10 en la nosocomial (p=0,0001) <p>Mortalidad atribuible:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4,4% en infección nosocomial y 0,42% en la adquirida en la comunidad (RR 10,4; 3 a 36,4) <p>Medidas de protección:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ninguna medida de aislamiento mejoró la tasa de infección nosocomial. - El uso de bata al entrar en la habitación aumentó el riesgo de transmisión: OR 2,81 (1,65 a 4,77) 	<p>Limitaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - El diseño no permite estimar los factores de riesgo de infección nosocomial. No seguimiento de pacientes tras el alta para valorar posibles BA desarrolladas posteriormente - No evaluación del cumplimiento de las medidas dirigidas a evitar el contagio nosocomial - Valoración de efecto no ciega - La estimación de la estancia atribuible está sometida a sesgo. Además no tiene interés si dicha infección no es evitable. <p>Importancia Clínica: evidencia indirecta de mayor estancia media, morbilidad y mortalidad en casos de contagio nosocomial. El hecho de que no se encuentren medidas preventivas eficaces reduce el interés de la estancia atribuible.</p> <p>Conflictos de intereses: financiado parcialmente por Lederle.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Levine ¹⁴⁷ 2004 USA	Corte transversal 4/5 (a, b, c, d) Multicéntrico	Lactantes febriles >38° y <60 días, atendidos en 8 servicios de urgencias pediátricas durante 3 años (octubre a marzo 1998-2001): n=1248 (de 1868 que cumplían criterios) CE: antibioterapia 48 horas previas, no consentimiento paterno, falta de determinación de VRS o cultivos bacteriano (n=56)	Variables evaluadas: - VRS secreciones nasofaríngeas por EIA o IFI - Bronquiolitis: sibilancias o retracciones, asociadas a IRA alta en ausencia de consolidación focal en Rx tórax - Escala de gravedad de Yale Criterio de evaluación: Infección bacteriana grave (IBG): bacteriemia, ITU, meningitis bacteriana o enteritis bacteriana (hemocultivo, urocultivo y LCR; cultivo de heces y Rx tórax discrecional) 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	VRS + en 269 (22%) Criterio de evaluación determinado en 1169 lactantes (94%) Riesgo de IBG en pacientes con bronquiolitis (156) vs sin bronquiolitis (1035): 7,1% (3,5% a 12,7%) vs 12,5% (10,5% a 14,7%); p=0,07. OR: 0,53 (0,28 a 1,01) Riesgo de ITU en pacientes con bronquiolitis: 6,5% (3,2% a 11,7%) IBG en VRS+ 7% vs 12,5% en VRS- (diferencia de riesgo 5,5%; 1,7% a 9,4%) (RR 0,6; 0,3 a 0,9) ITU en lactantes VRS+ 5,4% vs 10,1% en VRS- (diferencia de riesgo 4,7%; 1,4% a 8,1%) (RR 0,5; 0,3 a 0,9) Bacteriemia en lactantes VRS+ 1,1% vs 2,3% en VRS- (diferencia de riesgo 1,2%; -0,4% a 2,7%) (RR 0,5; 0,1 a 1,6) Ninguna meningitis en lactantes VRS+ 0 de 251 (0%-1,2%) vs 0,9% (0,4% a 1,7%) Análisis multivariante infección VRS asociada con bajo riesgo de IBG (OR ajustada 0,58; 0,33 a 0,99; ajustada por edad, temperatura, escala de Yale y recuento leucocitos) Tasa global IBG en lactantes <28 días no difirió significativamente entre infectados VRS o no (10,1% vs 14,2%; RR 0,71; -0,35 a 1,5), pero sí hubo diferencia estadísticamente significativa entre lactantes de 29-60 días: 5,5% (todos ITU) vs 11,7% (RR 0,47; 0,24 a 0,91)	Limitaciones: - Dos centros incluyeron pacientes sólo 2 últimos años - Algunos pacientes sin punción lumbar fueron incluidos en análisis para meningitis bacteriana cuando no recibieron antibióticos y fueron seguidos - Riesgo de ITU ligeramente mayor en pacientes incluidos que en los perdidos, que puede sugerir pequeño sesgo de selección, aunque la tasa global de IBG entre ambos grupos no difirió Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de infección bacteriana grave en lactantes febriles menores de 60 días con bronquiolitis y/o infección por VRS. La presencia de VRS se asocia a un menor riesgo. Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
López Guinea ¹³⁰ 2007 España	Cohortes retrospectivo 2/5 (a, c)	284 pacientes ingresados en UCI pediátrica por bronquiolitis (primer episodio dificultad respiratoria en <2 años con clínica y/o laboratorio compatible con IRA viral) en 12 períodos epidémicos consecutivos (nov 1994 a marzo 2006) CE: episodios previos de dificultad respiratoria o casos con problemas respiratorios distintos de la infección vírica	Variables evaluadas: - Factores de riesgo: Edad <6 semanas, prematuridad, enfermedad crónica pulmonar o neurológica u otra, cardiopatía o inmunodeficiencia - VRS (Binax NOW) - RX al ingreso: Complicada (condensación o atelectasia lobular) o no Criterio de evaluación: - Duración del ingreso - Ventilación mecánica (criterios: hipoxemia, SatO ₂ <90 %, y/o hipercapnia con acidosis respiratoria) - Mortalidad	Infección VRS 74% Estancia en UCI media: 4 días. Sexo varones 57,4% Edad mediana 1,8m, <6m 91%, <3m 77% Presencia de factores de riesgo: un factor de riesgo 53%; ≥2 15% (Edad <6 sem 45%; Prematuridad 30%; Enfermedad previa 11%) VM 24% Mortalidad 1,8% (5 casos): sólo asociado significativamente a enfermedad crónica grave (4/5; p<0,0001) Pausas de apnea 25,7%; Comparación casos con o sin pausas de apnea: VM 36% vs 20% (p<0,01); Estancia media: 6,4 vs 4,7 (p=0,001) RX al ingreso (complicada vs no): - Antibióticos: 75% vs 25% (p=0,0001) - VM: 34% vs 13% (p=0,0001) - Media estancia UCI: 6 días vs 4,1; p=0,001 Prematuridad: estancia en UCI más larga 6,4 días (p<0,05) Factores de riesgo (≥2): estancia en UCI 6,8 días (p<0,05) 15%; VM 38% (p<0,05)	Limitaciones: - Muestra de pacientes seleccionada (sólo casos ingresados en UCI) - No se realizó cultivo de VRS ni se buscó otros virus - No se consideró el peso al nacimiento - No se realizó valoración ciega - Análisis sin control multivariante. Importancia clínica: escasa evidencia indirecta sobre el papel de las variables estudiadas (2 o más factores de riesgo, pausas apneas y consolidación pulmonar) como factores de riesgo de ingreso grave en UCI. La mayoría de los ingresados en UCIP son lactantes sanos cuyo principal factor de riesgo es corta edad. Mortalidad baja y asociada a enfermedades crónicas previas Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Marguet ¹⁸² 2008 Francia	Cohortes 2/5 (c, e)	37 niños 1-12 meses de edad ingresados con primer episodio de bronquiolitis (sibilantes o dificultad respiratoria con hiperinsuflación en la RX tórax) cuyas secreciones bronquiales fueron analizadas al ingreso, durante una estación epidémica (enero 1995 a marzo 1996) CE: cualquier enfermedad subyacente (cardiopatía, fibrosis quística, prematuridad, enfermedad pulmonar crónica o laringitis asociada)	Variables evaluadas: - Muestras respiratorias: Instilación de suero nasal y aspirado + Aspirado secreciones bronquiales (soporte ventilatorio espiratorio y fisioterapia para inducir el esputo y aspirar de la boca) - VRS (ELISA): disponible en 27 (VRS+13, -14) - Cultivo bacteriano - Recuento de células (neutrófilos), Interleukina 8 (IL-8), proteína catiónica de los eosinófilos (PCE), albúmina, eotaxina - Historia familiar de atopia o asma Criterio de evaluación: Gravedad: - Frecuencia y trabajo respiratorios (Silverman), dificultad para alimentación e hipoxemia (SatO ₂ ≤92%) - Necesidad de alimentación enteral o parenteral - Ingreso prolongado	Edad mediana 17 (13-24) semanas Sexo: relación varón/mujer 2,08 Recuento de células: - Predominio neutrófilos (mediana 85,4%) - Presencia de eosinófilos en el 54% (mediana 1%); mayor presencia en niños sin historia familiar o personal previa de atopia: medianas 1,54% (0 a 4,1) vs 0% (0 a 1,03); p=0,01. - Porcentaje neutrófilos según estatus VRS: mayor en VRS+ 88 (80,9-90,5)% vs 82,8 (76,1-87,8)% en VRS- (p=0,052) Niveles IL-8 correlacionados positivamente con niveles PCE (Rho=0,567; p<0,0001) y albúmina (Rho=0,756; p<0,0001) Gravedad: - Niveles IL-8 inversamente correlacionados con satO ₂ ≤92% (Rho=-0,265; p=0,093); directamente con estancia hospitalaria (Rho= 0,522; p= 0,0017) - Niveles IL-8 y albúmina aumentaron significativamente con FR (p=0,0014) y escala de Silverman (p=0,0005) - Niveles IL-8, albúmina y PCE significativamente mayores en hospitalizados ≥7 días (Rho=0,522; p=0,0017) (Rho=0,546; p=0,001) (Rho=0,346; p=0,0379) - Recuentos de células y niveles eotaxina no relacionados con criterios severidad Análisis multivariante: - Al controlar IL-8, ningún factor tuvo asociación independiente y significativa con cualquier criterio de severidad	Limitaciones: - Tamaño muestral pequeño - Muestra probablemente sesgada (disponibilidad de secreciones respiratorias) - Secreciones respiratorias pueden no ser representativas de las de vías respiratorias inferiores - Análisis multivariante citado no mostrado Importancia clínica: escasa evidencia indirecta sobre el papel de la IL-8 en la inflamación de la vía aérea existente en la bronquiolitis. Probable marcador de gravedad (dudas sobre su papel en la patogenia) Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Martínez-Baylach ⁷² 2004 España	Casos y controles anidados en una cohorte 2/5 (a, b)	229 lactantes <1 año con bronquiolitis (sibilancias espiratorias asociadas a distres resp, con signos previos de cuadro catarral) atendidos de diciembre 2001 a enero 2002 en S. Urgencias del Hospital Santa Cruz y San Pablo CE: no constan	Variables evaluadas: - Estudio virológico moco nasofaríngeo IF (VRS, adenovirus, influenza A y B, y parainfluenza) Inmunocromatografía (VRS) y cultivo viral - Edad (3 grupos): <4m, 4-8 m y 8-12 m - Sexo - Factores predisponentes Criterio de evaluación Ingreso e Ingreso en UCI Criterios de gravedad: Taquipnea mantenida (>60 resp./min); Cianosis (con FiO ₂ 0,4); Hipercapnia (pCO ₂ >65); Acidosis respiratoria o mixta (pH <7,25); Requerimientos de FiO ₂ >40%; Apneas	Predominio de sexo masculino: 59% (p<0,01) Destino: alta 75%; ingreso planta 17%; UCIP 8%; VM 7 casos Edad: <4m 33%; 4-8 m 42%; >8 m 25% Estudio etiológico (disponible en 165/229): Algún virus en el 80%: predominio de VRS 67%, seguido de influenza A (11 casos) y adenovirus (3 casos). VRS por grupos de edad: 73% vs 68% vs 48%. Riesgo de Ingreso por grupos de edad (<4 m vs 4-8m vs >8m): 31,6% vs 13,4% vs 5,4% (p<0,001) - La infección es más grave en los <4 meses. De 76 niños en este grupo el 47,4% requirieron ingreso (un 15,8% ingreso en UCI) - Estancia media: 7 días en planta; 12,8 días en UCI Riesgo de Ingreso en UCI (18 casos): - Por grupos de edad (<4 m vs 4-8m vs >8m): 15,8% vs 4,1% vs 3,6% (p<0,001) - Factores predisponentes 6/18: 3 prematuros, 2 cardiópatas y 1 síndrome de Patau - Comparación de casos ingresados vs UCI (diferencias significativas; p<0,05): Apneas (0% vs 17%), Tiraje (97% vs 72%), espiración alargada (66% vs 33%), frecuencia cardiaca (144 vs 159 l/m), cianosis (0% vs 33%), acidosis (5% vs 33%) y PCR (16,5 vs 33 mg/L) Complicaciones graves: 2 (ICC y fallo multiorgánico con éxitus); 7 con ventilación mecánica, 6 neumonías bacterianas, 4 apneas, 1 insuficiencia cardiaca congestiva y 1 fallo multiorgánico con éxitus.	Limitaciones: - El periodo de estudio seleccionado (dos meses) puede sesgar el perfil etiológico de la bronquiolitis - No se realiza un análisis integrado de los factores de riesgo de formas graves (criterios definidos pero no analizados) - Compara características de los casos ingresados o ingresados en UCI, analizando de forma univariante factores de riesgo y marcadores propios de gravedad implicados en la decisión de ingreso - No se hace ajuste multivariante Importancia clínica: escasa evidencia indirecta sobre el papel de la edad como factor de riesgo de ingreso o ingreso en UCI. Pocos casos ingresados en UCI tienen factores predisponentes. Descripción de los síntomas y signos de ingreso en UCI Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Moler ¹⁸³ 1999 USA	Cohortes retrospectivo 4/5 (a,c,d,e)	<p>CI: 802 ingresos con IRA baja por VRS (0-2 años) desde Jul 1983 a Jun 1992</p> <p>CE: infección nosocomial</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexo, edad cronológica y de gestación, peso, diagnósticos previos (prematuridad, cardiopatía, neumopatía tipo A (bronco-displasia, hernia diafragmática), tipo B (aspiración, laringotraqueomalacia, hiperreactividad bronquial, apnea del prematuro, etc), fallo de medro, otras enfermedades crónicas, días de estancia, ingreso en UCIP, Ventilación mecánica, Ribavirina <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Duración de estancia ≥ 7 días 	<p>182 ingresan ≥ 7 días</p> <p>Factores de riesgo de estancia prolongada (≥ 7 días): OR ajustadas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ventilación mecánica precoz: 28,0% vs 1,1%, ORa: 24,9 (9,9 a 62,7), p<0,001. Se: 28%, Es: 99%, VP+: 88%, VP-: 82% - Fallo de medro: 21,4% vs 3,2%, ORa: 6,4 (3,1 a 13,2), p<0,001. Se: 21%, Es: 97%, VP+: 66%, VP-: 81% - Neumopatía tipo B: 19,8% vs 9,0%, ORa: 5,3 (2,7 a 10,3), p<0,001. Se: 20%, Es: 91%, VP+: 39%, VP-: 79% - Neumopatía tipo A: 23,1% vs 4,3%, ORa: 5,1 (2,5 a 10,6), p<0,001. Se: 23%, Es: 96%, VP+: 82%, VP-: 81% - Cardiopatía congénita: 18,1% vs 3,7%, ORa: 4,3 (2,1 a 9,0), p<0,001. Se: 18%, Es: 96%, VP+: 59%, VP-: 80% - Prematuridad: 51,6% vs 16,6%, ORa: 2,5 (1,5 a 4,3), p<0,001. S: 52%, E: 83%, VP+: 48%, VP-: 86% - otras enfermedades crónicas (ni cardio ni neuropatías): 23,1% vs 6,6%, ORa: 2,3 (1,2 a 4,3), p=0,013. Se: 23%, Es: 93%, VP+: 51%, VP-: 81% <p>- Validez global del modelo (Area bajo curva ROC: 0,89)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fuente de información: registro personal de datos - Analizan todas las infecciones por VRS, no sólo bronquiolitis: muestra dispersa - No se detallan los criterios de hospitalización ni de ingreso en UCIP - No se analizan otros factores de riesgo: tabaco, guardería, presencia de hermanos, antecedentes familiares, etc. - Modelo predictivo no validado <p>Importancia Clínica: evidencia Indirecta de que el peso, prematuridad, cardiopatía, neumopatía A o B, fallo de medro y otras enfermedades crónicas se asocian a estancia ≥ 7 días (área bajo la curva: 0,89)</p> <p>Conflictos de intereses: no consta</p>
Neves Barreira ¹⁸⁴ 2001 Portugal	Cohortes 3/5 (a, c, d)	<p>Ingresos <2a por infección respiratoria por VRS entre diciembre 1998 y abril 1999 (n=85)</p> <p>CE: enfermedades pulmonares crónicas (displasia broncopulmonar, fibrosis quística, malformaciones pulmonares), cardiopatías, inmunodeficiencias y síndromes polimalformativos.</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subtipos de VRS A o B (IFI en secreciones nasofaríngeas) - Variables demográficas, antecedentes del enfermo, exploraciones complementarias, clínica y evolución. <p>Criterios de evaluación:</p> <p>Gravedad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Necesidad y duración de oxigenoterapia, UCI, ventilación mecánica y estancia - Escala de dificultad respiratoria (tiraje, aleteo, frecuencia respiratoria, cianosis, quejido, rechazo alimento, gasometría) 	<p>Grupos no homogéneos en cuanto a toma de lactancia materna (subtipo A (51,3%), B (11,7%); p=0,012)</p> <p>Sexo: predominio de varones (58,8%)</p> <p>Edad (media): 4,8 meses (DE: 4,3)</p> <p>VRS: subtipo A 69,4%; B 30,6%</p> <p>Comparación de casos por subtipo A y B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clínica, analítica y hallazgos en la Rx de tórax semejantes - Estancia media por subtipos 6,85 vs 6,16 días (p=0,26) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se midió la saturación de oxígeno - Tamaño muestral pequeño (potencia insuficiente) - No se realizaron ajustes de covariables (lactancia materna) <p>Importancia clínica: escasa evidencia indirecta sobre la no existencia de asociación entre gravedad y subtipo de VRS</p> <p>Conflicto de interés: no consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Ng ¹⁸⁵ 2001 USA	Cohortes retrospectivo 2/5 (a, c)	487 niños <2a ingresados con bronquiolitis (no criterios) por VRS (EIA) en 4 años (septiembre 1994 a mayo 1998) en un hospital terciario CE: pacientes con enfermedad neurológica previa asociada a convulsiones	Variables evaluadas: - VRS (EIA) en aspirado nasofaríngeo; la mayoría además cultivo - Síntomas, signos y evolución Criterio de evaluación: - Encefalopatía: crisis convulsivas, trastornos en EEG	Riesgo de encefalopatía asociada: 9 (1,8%) Descripción crisis convulsivas: 7 convulsiones generalizadas (2 status), 1 parciales, 1 episodios de desaturación de oxígeno e hipotonía con alteraciones en el EEG Gravedad: sólo 2 requirieron ventilación mecánica Pruebas complementarias: Hemocultivo o cultivo LCR (8/9) todos negativos; Neuroimagen (6/9) (TAC o RNM cerebral): todos normales; EEG: 6/9 anormales; Cultivo VRS: 7/9 positivos Comparación casos sin y con encefalopatía: - Edad (media): 32,8 sem vs 32,7 sem - Prematuridad (<36 sem): 32% vs 33,3%	Limitaciones: - No criterios objetivos de definición de bronquiolitis - No se han establecido criterios objetivos de encefalopatía; podrían haberse escapado encefalopatías sin manifestaciones convulsivas (2 pacientes tenían marcada hipotonía y pérdida transitoria de hitos desarrollo no incluidos en estudio); Difícil distinguir encefalopatía asociadas a la infección VRS de las asociadas a gravedad - El limitado número de casos limita la capacidad para evaluar otros cofactores de riesgo (gravedad, prematuridad, edad) - No todos los casos con encefalopatía tenían cultivo de VRS positivo Importancia clínica: evidencia indirecta del bajo riesgo de encefalopatía con convulsiones asociada a bronquiolitis por VRS Conflicto de interés: no consta
Opavsky ¹⁸⁶ (PICNIC) 1995 Canadá	Revisión sistemática 1/5 (a) Cohortes (validación modelo predictivo) (Wang 1995) 2/5 (a,e)	Revisión: Búsqueda en Medline de estudios sobre predicción de pronóstico o secuelas de infección VRS: 5 estudios CE: estudios sobre bronquiolitis cualquier etiología, no medida pronóstica definida, falta de datos Validación: aplicación de modelos a cohorte de 689 ingresados por IRA baja por VRS (enero-junio 1993)	Variables evaluadas: - Subtipo de VRS (A o B), edad, factores de riesgo (EPC, cardiopatía, inmunodeficiencia) y prematuridad Criterio de evaluación: - Ingreso en UCI - Escala de gravedad 1 punto: estancia >5, SatO ₂ ≤90%, pCO ₂ >45, pH<7,35 y apnea; 2 puntos: VM	Se incluyen 5 estudios (Green 1989; McConochie 1990; Moler 1992; Meert 1990; McMillan 1988) Factores predictivos aislados: - Cardiopatía; para ingreso en UCI: Se 17%, Es 93%; para VM: Se 18%, Es 93% - Prematuridad; para ingreso en UCI: Se 33%, Es 86%; para VM: Se 41%, Es 86% - Edad ≤4 meses; para ingreso ≥4 días: Se 46%, Es 59% - Factores de riesgo; para ingreso ≥4 días: Se 28%, Es 97% Modelo de Green para ingreso en UCI: SatO ₂ ≤90% y Edad (<6 meses, 6-12 meses, >12 meses): - Se 98%, Es 47% Modelo de McConochie para alta puntuación en escala de gravedad: - Escala completa (sólo disponible en 332 casos): subtipo de VRS A o B, edad <3 meses, factores de riesgo (EPC, cardiopatía, inmunodeficiencia) y prematuridad: Se 77%, Es 76% - Si se excluye el subtipo de VRS: Se 94%, Es 46%	Limitaciones: - Búsqueda limitada a Medline. No se describen los descriptores o tiempo. No se evalúa la calidad de los trabajos. - Se excluyen estudios que hayan analizado muestras de bronquiolitis de cualquier causa. - Las medidas de resultados son variadas y algunas de dudosa significación clínica - Las evaluaciones no son ciegas - No se presentan recuentos de datos del estudio de validación ni estimaciones de precisión. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la capacidad predictiva de gravedad de bronquiolitis de ciertas variables. Considerando la limitada validez de los modelos predictivos, existen dudas sobre la utilidad clínica de la predicción.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Purcell ¹⁵¹ 2002 USA	Cohortes retrospectivo 2/5 (a, c)	2396 niños ingresados con bronquiolitis y/o neumonía por VRS (test rápidos VRS o cultivo+) (búsqueda de diagnósticos CIE) en un hospital 7 estaciones: julio 1991 a junio 1998	Variables evaluadas: - Edad, sexo, estancia, UCI, uso de ribavirina o antibióticos, factores de riesgo - Cribado de sepsis o meningitis al ingreso, cultivos Criterio de evaluación: Infección bacteriana concurrente al ingreso	Edad (media) 237 días (DE 251); <2 años: 95,3% Sexo: varones 59% Estancia (media): 5,2 días (DE 5,6) Ingreso en UCIP 8,3% Ventilación mecánica 7,3% Factores predisponentes: prematuridad 10,3%, enf subyacente 17% (cardiopatía 6,3%, displasia broncopulmonar 4,9%, problemas neurológicos 3,2%, anomalías congénitas múltiples 1,4% y enfermedades metabólicas 0,9%) Cribado de sepsis/meningitis positivo: 39 (1,6%); 12 hemocultivos positivos (todos por contaminantes) y 27 urocultivos positivos por patógenos habituales (riesgo infección urinaria 1,1%); No hubo cultivos LCR+ Antibioterapia al ingreso: 70,5%; en la mayoría suspendida	Limitaciones: - No se detallan los casos de bronquiolitis, ni el porcentaje de niños a los que se les realizó búsqueda de infección bacteriana. No se recogieron datos sobre temperatura, analítica o Rx tórax - Muestra probablemente poco representativa (alto riesgo). Elevado uso de antibióticos al ingreso - No se detallan los métodos usados para la recogida de orina, ni datos sobre la validez de las infecciones urinarias diagnosticadas Importancia clínica: escasa evidencia indirecta sobre el bajo riesgo de infección bacteriana concurrente. Dudas sobre el significado clínico de las infecciones urinarias identificadas Conflicto de interés: no consta
Purcell ¹⁸⁷ 2004 USA	Cohortes retrospectivo 2/5 (a,c)	CI: 3308 ingresos con IRA baja por VRS (CIE-9: 466.11, 480.1 y 079.6), de 0 a 6,5 años (95% son <2 años) desde Jul 1991 a Jun 2002 CE: infección nosocomial	Variables evaluadas: - Factores de riesgo: edad <6 sem, prematuridad, cardiopatía, broncodisplasia, neuropatía, sexo, fecha de ingreso, duración de estancia, ingreso en UCIP, Ventilación mecánica, ribavirina, antibióticos Criterio de evaluación: - Ingreso en UCIP y ventilación mecánica (VM) - Estancia media	2287 sin factores de riesgo, 308 ingresan en UCIP; 43 tienen 3 o más factores: <6 sem: 13,2 %; prematuridad 11%; cardiopatía 6,1%; DBP 3,7%; enfermedad neurológica 3,2%; anomalías congénitas 1,2% y enfermedad metabólica 0,7%. Factores de riesgo de mala evolución: - Sin factores de riesgo UCIP 3,2% VM 1,5% - Edad <6 sem: UCIP 15,9%; VM 12,2% (p<0,001) - Prematuridad: UCIP 17,3%; VM 9,7% (p<0,001) - Cardiopatía: UCIP 33%; VM 27,7% (p<0,001) - Enfermedad neurológica: UCIP 23,7%; VM 18,4% (p<0,001) Tres o más factores se asocia con: - Ingreso en UCIP: 67,4% vs 0,4%, OR: 22,2 (11,6 a 42,4) - Ventilación mecánica: 46,5% vs 5,9%, OR: 13,9 (7,5 a 25,8) - Uso de ribavirina: 53,5% vs 18,7%, OR: 5,0 (2,7 a 9,2), p<0,000 - Aumento estancia hospitalaria (media): 13,5 días vs 3,9 días	Limitaciones: - Fuente de información: bases de datos - Analizan todas las infecciones por VRS, no sólo bronquiolitis, con edad hasta 6,5 años - No se detallan los criterios de hospitalización ni de ingreso en UCIP - Alto número de broncodisplasias (84: 2,5% de la muestra). No se analizan otros factores de riesgo: tabaco, guardería, presencia de hermanos, antecedentes familiares, etc. - No se ajustan las estimaciones (sin análisis de regresión) Importancia Clínica: escasa evidencia indirecta de los factores de riesgo de ingreso en UCIP o ventilación mecánica: edad <6 sem, prematuridad, enfermedad neurológica y cardiopatía. Conflictos de intereses: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Richard ⁸⁰ 2008 Francia	Casos y controles 2/5 (a,e)	<p>CI: 180 niños <1 año ingresados con bronquiolitis aguda grave. Se comparan dos grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 92 niños en unidad de corta estancia - 88 niños en UCI pediátrica por ventilación mecánica <p>Dos inviernos consecutivos 2003-2004 y 2004-2005 en Lyon (Francia)</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nasofaríngeos y lavados nasales con cultivos celulares y PCR múltiple para virus respiratorios (VRS; influenza, parainfluenza, coronavirus, MPVh rinovirus) - Demográficos (edad, sexo, status gestación al nacer, clínica, ingreso en UCI, morbilidad, mortalidad) <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gravedad (ingreso en UCI) asociada a coinfección 	<p>En el 96,1% de los 180 niños se detectó al menos un virus. Coinfección en 44/180 (24,4%), sobre todo de VRS y RV.</p> <p>La prevalencia fue similar durante los dos inviernos y en los dos grupos. VRS (130/180, 72,2%), RV (39/180, 21,8%), parainfluenza (13/180, 7,2%), metapneumovirus humano MPVh (10/180, 5,6%), coronavirus humano (7/180, 3,9%) e influenza (6/180, 3,3%).</p> <p>Factores de riesgo de ingreso en UCI. OR ajustados con IC95%:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coinfección ORa 2,7 (1,2 a 6,2), edad menor de 42 días ORa 4,6 (2,1 a 10), prematuridad ORa 7,5 (3,3 a 16,6) y enfermedad crónica subyacente ORa 21,6 (2,4 a 196) - Niños ingresados en UCI: no diferencias clínicas entre mono infectados y coinfectados en duración de ventilación mecánica, necesidad de oxígeno, estancia en UCI y en hospital 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se detectan subtipos de los virus involucrados. - Resultados pueden estar sesgados, ya que RV presenta >100 serotipos y VRS dos subtipos (A y B), con diferentes prevalencias según las epidemias y que modulan la gravedad clínica <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de que ciertos factores de riesgo se asocian a ingreso en UCI: coinfección, edad < 42 días, prematuridad y sobre todo la enfermedad crónica subyacente</p> <p>Conflictos de intereses: Declarados. Financiado por bioMérieux (desarrollo de PCR para virus respiratorios)</p>
Rovira Girabal ¹⁵⁶ 2008 España	Transversal 4/5 (a,b,d,e)	<p>Lactantes ≤90 días con bronquiolitis (criterios de McConnochie) febril (≥38°C axilar) atendidos en servicio de urgencias pediátricas (n=127) Noviembre a abril de 2004 a 2006</p> <p>CE: episodios previos broncoespasmo, malformaciones urinarias o reflujo vésico-ureteral, otras infecciones concurrentes o antibióticos 24 horas previas</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - VRS en aspirado nasal en todos ingresados y algunos de urgencias - Edad, sexo, temperatura - A todas las bronquiolitis febriles <3 meses tira reactiva, sedimento y urocultivo (sondaje vesical) - Otros estudios a criterio facultativo - Escala de gravedad (San Juan de Dios; 0 a 13 puntos) <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Urocultivo positivo (≥10⁴ UFC de una bacteria patógena) 	<p>Edad (media): 46,7 días (DE 22,1)</p> <p>Sexo: varones 48,8%</p> <p>Temperatura máxima (media) 38,5°C (DE 0,5)</p> <p>VRS: 72 positivos de 102 realizados (70,6%)</p> <p>Ingreso hospitalario 75,6%</p> <p>Gravedad: leve/moderada/grave 37,3%/57%/ 5,6%</p> <p>Infección urinaria:</p> <p>Urocultivo+: 6/127; prevalencia 4,7% (1,7 a 9,9%)</p> <p>Mayor prevalencia en ≤28 días: 11,7 % vs 2,1%; OR 5,47 (1,05 a 28,52); p=0,04</p> <p>No diferencias en función de gravedad, sexo, temperatura o ingreso.</p> <p>Otras pruebas: 1/62 hemocultivo+ a neumococo (1,6%), cultivo LCR- (0/17)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de infección VRS no realizado en 20 casos. No consta cultivo VRS - Tamaño muestral pequeño - Pruebas de cribado de otras infecciones a criterio facultativo - Faltan datos sobre el significado clínico de las infecciones urinarias diagnosticadas <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de riesgo alto de ITU en lactantes menores de 1 mes con bronquiolitis febril. No se puede valorar si la presencia de fiebre es criterio para hacer cribado de infección urinaria.</p> <p>Conflicto de interés: no consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Shaw ¹³³ 1991 USA	Cohortes 3/5 (a, c, e)	Lactantes <13 meses con bronquiolitis atendidos en servicio de urgencias pediátricas durante enero-abril 1987 n=213 niños	Variables evaluadas: - Ingreso - Cultivo viral y EIA para virus o Chlamydia - Seguimiento con visita a 24-72 horas o contacto telefónico - Edad, raza, sexo - Edad gestacional, complicaciones perinatales, exposición a tabaco, lactancia materna, historia personal o familiar de sibilantes - Ingesta oral, síntomas, signos, RX tórax Criterio de evaluación: - Gravedad: escala clínica de asma de Wood, escala de Yale y clasificación como formas moderada o grave (ingreso hospitalario o UCI)	Ingreso 74; Oxigenoterapia 59 (80%); UCI 13 (18%); VM 8 (11%) Edad (media) 5,6 meses (DE 3,1); Sexo: varones 62% Raza: negros 86% Gravedad: leve 139; grave 74 Datos historia asociados con ingreso - Cianosis o apnea (RR 2,76; 2,02 a 3,77), edad gestacional <34 sem (RR 2,55; 1,86 a 3,50), edad gestacional <37 sem (RR 2,31; 1,63 a 3,27), edad <3m (RR 1,93; 1,36 a 2,74), ingesta oral disminuida (RR 1,82; 1,15 a 2,90), complicaciones perinatales (RR 1,70; 1,18 a 2,46), IRA superior (RR 1,48; 1,02 a 2,16) Datos examen físico asociados con ingreso - Aspecto tóxico (RR 4,56; 2,71 a 7,69), escala de Yale ≥10 (RR 3,30; 2,24 a 4,85), uso musculatura accesoria (RR 3,01; 1,94 a 4,66), escala de asma ≥2 (RR 2,68; 1,71 a 4,21), frecuencia respiratoria ≥70 (RR 2,60; 1,90 a 3,57), FR ≥60 (RR 2,01; 1,39 a 2,90), crepitantes (RR 2,09; 1,44 a 3,02) Datos laboratorio asociados con ingreso - Saturación O ₂ <97% (RR 3,44; 2,38 a 4,98), SatO ₂ <95% (RR 3,28; 2,42 a 4,43), atelectasia Rx tórax (RR 2,70; 1,97 a 3,70), hiperaireación Rx tórax (RR 1,58; 1,03 a 2,42), VRS+ (RR 1,53; 1,06 a 2,20) Análisis discriminante multivariante. Hallazgos clínicos y de laboratorio asociados con ingreso: - 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%) - Modelo global : Se 76%; Es 91%; VPP: 81%; VPN 88%	Limitaciones: - Variables de riesgo analizadas están incluidas en la valoración de la gravedad y simultáneamente en la toma de decisiones clínicas - La gravedad se clasifica de forma subjetiva - No hay datos sobre exclusión o pérdida de pacientes - Falta información sobre el rendimiento clínico del modelo predictivo estimado mediante análisis discriminante Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la capacidad predictiva de gravedad de las variables identificadas en el análisis discriminante (aspecto tóxico, edad gestacional <34 sem, edad <3m, FR ≥70, saturación de O ₂ <95% y atelectasia en la Rx tórax). No se puede evaluar el rendimiento clínico del modelo predictivo. Modelo no validado Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Shay ¹⁸⁸ 2001 USA	Estudio ecológico 3/5 (a,b,e)	1806 certificados de defunción de los CDC (USA) de 1979 a 1997 de niños <5 años Código de bronquiolitis (466.1) como causa subyacente o diagnóstico asociado	Factores de riesgo: Año de estudio, raza, edad (<1 año), sexo y área geográfica Criterio de evaluación: Diagnósticos registrados como causa subyacente o secundarios Estimación de muertes asociadas a virus respiratorio sincitial (VRS): 30-70% de las bronquiolitis; 8-25% de las neumonías.	Causa subyacente de muerte: bronquiolitis (55%), neumonía intersticial (2,8%), neumonía no especificada (2,4%), cardiopatía congénita (5,1%), enfermedad pulmonar origen neonatal (1,1%) Diagnósticos asociados: bronconeumonía (15%), neumonía (13%), bronquitis aguda (11%), cardiopatía congénita (9,9%), enfermedad pulmonar neonatal (5,5%), prematuridad (4,2%) Mortalidad asociada a bronquiolitis /100.000 nacidos vivos: 1979 <1 año 2,2; <5 años 0,57 1997 <1 año 2,4; < 5 años 0,65 Riesgo raza negra vs blanca <1 año: RR 2,4 (2,1 a 2,7); niños vs niñas < 1año: RR 1,5 (1,3 a 1,6) No aporta tasa de mortalidad asociada a VRS	Limitaciones: - Diagnósticos basados en certificados de defunción: validez relativa - No diferenciación causa subyacente – diagnóstico asociado - Estudio comunitario Importancia clínica: escasa evidencia sobre el papel de la raza y el sexo como factores de riesgo (estudio ecológico). Estimación de riesgo de mortalidad asociada a bronquiolitis Conflictos de intereses: no constan
Shazberg ¹⁸⁹ 2000 Israel	Cohortes 0/5	150 lactantes (<2 años) ingresados por bronquiolitis (síndrome viral respiratorio agudo con tos, taquipnea, disnea, espiración alargada con sibilantes y/o crepitantes) CE: broncodisplasia pulmonar o cardiopatía	Factor de riesgo: Otitis media aguda (OMA) asociada: decoloración u opacificación timpánica + otalgia o hiperemia u ocupación o abombamiento; Timpanocentesis con cultivo Covariables: Al ingreso: sexo, edad, peso al nacimiento y edad gestacional, VSG, recuento leucocitos y VRS en aspirado nasal Criterio de evaluación: diariamente temperatura, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y signos de otitis	79 OMA asociada (53%), 69% en los 2 primeros días de ingreso. El 77% de ellos tenían VRS positivo No diferencias al ingreso entre casos con o sin OMA No diferencias en el seguimiento entre casos con o sin OMA en medias de temperatura, frecuencia respiratoria (1º día 56,4 vs 59,1; 5º día 48,4 vs 46,8), saturación de oxígeno (1º día 90,2% vs 90,7%; 5º día 92,8 vs 92,5%) y días con oxígeno (2,8 vs 2,6) No comparación de duración de estancia hospitalaria Tratamiento antibiótico: no especificado en casos con OMA; en casos sin OMA el 46% lo recibieron por neumonía, leucocitosis o sospecha de sepsis neonatal. Timpanocentesis en 64/79 OMA. Cultivo: 13 <i>Haemophilus influenzae</i> y 12 neumococos (uno ambos), 5 <i>Staphylococcus aureus</i> , 3 otros, 22 estéril, 8 no realizado.	Limitaciones: - Muestra con alto riesgo o sobrediagnóstico de otitis y alto uso de antibióticos - No diferenciación de la OMA asociada como resultado o factor de riesgo (no control de la relación temporal) - Comparaciones estadísticas múltiples. No control multivariante. Importancia clínica: información indirecta sobre el papel de la OMA asociada como factor de riesgo Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Simon ¹⁹⁰ 2007 Alemania	Cohortes 4/5 (a,c,d,e)	<p>Cohorte prematuros: 406 prematuros (<37 sem) ingresados (> 24 horas) por infección VRS (detección antigénica, cultivo o PCR) en 6 epidemias consecutivas (1999-2005), en 14 hospitales.</p> <p>Cohorte a término: 1.162 niños a término ingresados por mismo motivo</p> <p>Incluye infecciones nosocomiales</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prematuridad (también desglosado en <28 semanas y < 32 semanas), peso al nacer <1.500 gr, DBP con tratamiento en los últimos 6 meses, cardiopatía congénita - Profilaxis con palivizumab <p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infección complicada (si oxigenoterapia, neumonía confirmada en RX, apnea, bradicardia, UCI, ventilación mecánica o muerte) - Escala de gravedad: 1 VM; 2 oxigenoterapia y/o CPAP; 3 cuidados sin oxígeno; 4 infección adquirida en VM por otra causa - Mortalidad atribuible (relacionada con la infección por VRS) - Fallos de palivizumab 	<p>Complicaciones en términos vs prematuros: taquipnea 44% vs 55% (p<0,001); hipoxemia 30% vs 20% (p<0,001); fiebre 26% vs 20% (p<0,012); apnea 7% vs 20% (p<0,001); UCI 8% vs 23% (p<0,001); éxitus 0,5% vs 2,2% (p<0,002)</p> <p>Factores de riesgo de infección por VRS complicada: análisis multivariante (OR ajustadas)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prematuridad: ORa 1,71 (1,32 a 2,25; p<0,001) - DBP con tratamiento últimos 6 meses: ORa 25,03 (4,46 a infinito; p<0,001) <p>Factores de riesgo de ingreso en UCI (OR ajustadas)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prematuridad: ORa 1,73 (1,08 a 2,72; p=0,022) - Prematuridad <32 semanas: ORa 2,80 (1,58 a 5,00; p<0,0001) - Cardiopatía congénita: ORa 2,97(1,81 a 4,82; p<0,001) <p>Factores de riesgo de VM (OR ajustadas)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prematuridad: ORa 4,73 (1,96 a 11,94; p=0,0003) - DBP con tratamiento últimos 6 meses: ORa 5,42 (2,00 a 14,17; p=0,0008) <p>Factores de riesgo de apnea/bradicardia (OR ajustada)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prematuridad: ORa 2,80 (1,91 a 4,10; p<0,001) <p>Factores de riesgo de muerte</p> <ul style="list-style-type: none"> - En el análisis multivariante ninguna variable mostró significación estadística (las OR no ajustadas fueron para edad gestacional <28 sem: 11,17 (1,07 a 64,70); peso al nacer <1.500: 11,34 (2,09 a 61,65); DBP con tratamiento últimos 6 meses 19,60 (2,96 a 104,3) <p>Fallos de palivizumab: 11,1% (45) de todos los prematuros habían recibido al menos 1 dosis de palivizumab; 8 casos recibieron dos o más dosis (alguna en los 30 días previos)</p> <p>Mortalidad atribuible en términos y prematuros: 0,2% y 1,2%</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No mismo método de detección de VSR en todos los centros participantes - Incluyen infecciones nosocomiales (más frecuentes en prematuros) - Criterios de infección complicada muy amplios (puede confundir el análisis) - No criterios claros de asignación de mortalidad atribuible - Análisis restringido a infecciones por VRS. No se detallan los casos con bronquiolitis <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de infección complicada atribuible a la prematuridad, cardiopatía y DBP. No se identifican factores de riesgo de mortalidad</p> <p>Conflictos de interés: herramienta informática empleada financiada por Abbott. Uno de los autores trabaja para Hollis-Eden Pharmaceuticals Inc.</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Smyth ¹⁹¹ 2002 Reino Unido	Cohortes retrospectivo 1/5 (c)	276 lactantes (mediana de edad 3 meses) ingresados (238) o atendidos en urgencias (38) con coriza y VRS+ (ELISA y PCR) en aspirado nasal No criterios clínicos de inclusión	Factores de riesgo: Aspirado nasal para determinar: - Genotipo del VRS (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa) - Producción de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para interleukina 8 (IL8), medido como cociente con el ARNm del gen HGPRT. - En 24 casos ventilados IL8 en lavado broncoalveolar (LBA) Criterio de evaluación: necesidad de oxigenoterapia (saturación $\leq 92\%$) o ventilación mecánica	Enfermedad grave en 146 (52,9%), ventilación en 24 (8,7%). Genotipado de VRS en 235 casos: predominio tipo A genotipo NP4 (155) y tipo B genotipo NP3 (51). No diferencias de gravedad por genotipo. Cociente ARNm IL8 / ARNm HGPRT medido en 166 casos: valores altos asociados a mayor gravedad (quintiles bajos 40-50% graves; quintiles altos 70-80% graves). Estimación de OR de gravedad por unidad del cociente 1,15 (1,06 a 1,24) No hay asociación entre genotipo de VRS y ARNm IL8 Correlación de Pearson entre cociente ARNm IL8 / ARNm HGPRT en aspirado nasal y LBA: 0,6 ($p < 0,01$)	Limitaciones: - Falta información clínica sobre la muestra (selección de casos graves y con formas clínicas distintas de bronquiolitis) - Valoración de gravedad agrupada y poco discriminante - No se controla la relación temporal (factor de riesgo o efecto de la gravedad) ni otros factores de riesgo de gravedad Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el papel de las citoquinas como marcador o intermediario Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Somech ¹⁹² 2006 Canadá	Casos y controles 0/5	195 lactantes con infección respiratoria aguda por VRS (ELISA): 82 ambulatorios, 113 ingresados (13 en UCI) Excluidos: prematuros, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía, inmunodeficiencia y sibilantes previos	Factores de riesgo: Edad, sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, antecedentes familiares de asma, exposición a tabaco, mascotas, miembros de la familia, guardería, lactancia materna. Al ingreso o visita en atención primaria: -Fiebre (>38°C) -Saturación oxígeno -Auscultación anormal -Radiografía tórax -Escala de gravedad (Wang) Criterio de evaluación: No Ingreso vs ingreso vs UCI (no criterios de ingreso definidos)	Grupos: No Ingreso (82)/ Ingreso no UCI (100)/ UCI (13) Factores sociodemográficos (diferencias estadísticamente no significativas): - Edad en meses (media): 2 / 2,7 / 3,5 - Edad gestacional (media): 38,8 / 39,1 / 38,9 - Peso al nacer (media): 3.113 / 3.440 / 3.191 - Antecedente familiar asma: 48,8% / 56% / 55,5% - Exposición a tabaco: 45,1% / 58,5% / 50% - Asistencia a guardería: 10,2% / 5,5% / 18,1% - Miembros en la familia (media): 4,4 / 4,5 / 4,1 Características clínicas (todas p<0,001): - Escala gravedad (media): 4,1 / 7,9 / 11,2 - Saturación de oxígeno (media): 97,9 / 92,4 / 86,7 - Auscultación anormal: 9,7% / 76,5% / 100%; OR 29,46 (12,62 a 68,79) - Radiografía tórax anormal: 34,1% / 92,8% / 100%; OR 25,31 (10,80 a 59,31) - Fiebre: 34,1% / 87,3% / 92,3%; OR 13,64 (6,62 a 28,08)	Limitaciones: - No hay información sobre la sistemática de selección de la muestra, especialmente de los casos no ingresados. No criterios definidos de bronquiolitis. Los criterios de exclusión descartan los principales factores de riesgo. - Variables evaluadas no bien definidas y medidas de forma no ciega - Tamaño muestral insuficiente. Potencia insuficiente para detectar diferencias por factores sociodemográficos (algunas clínicamente importantes). - No control de factores de confusión Importancia clínica: insuficiente evidencia, no permite atribuir factores de riesgo de ingreso. Conflictos de intereses: no constan
Sritippaya wan ¹⁹³ 2006 Tailandia	Cohortes 4/5 (b,c,d,e)	71 niños de 0-5 años ingresados por infección respiratoria aguda de vías bajas (junio-septiembre de 2004) Excluidos: cardiopatías cianosantes y tratados con cimetidina o ranitidina	Factores de riesgo: - VRS en aspirado nasal (inmunofluorescencia) - Cotinina y creatinina urinaria (medición diferida) - Enfermedades de base, prematuridad, exposición a tabaco, personas por dormitorio. Criterio de evaluación: - Desaturación de oxígeno inicial (<92%) y duración de la oxigenoterapia	Comparación casos VRS+ (19) / VRS- (52) Cotinine urinaria media (mcg/mg creatinina): 0,5 / 0,6; NS Prematuridad: 11% / 21%; NS Enfermedades de base: 32% / 35%; NS Saturación O ₂ inicial, media (DE): 93 (13) / 94 (7); NS Desaturación O ₂ inicial: 37% / 11%; OR 4,47 (1,27 a 15,80); p<0,05 Días oxigenoterapia, media (DE): 4,5 (1,7) / 2,8(1,3); p<0,05 Análisis de subgrupo VRS+; Comparación casos con Saturación O ₂ <92% (7) o ≥92% (12): Cotinine en orina: 100% vs 33% (p=0,01); OR 28,3 (1,3 a 618,4) (Ajuste multivariante p=0,008) Análisis inverso 63,6% vs 0% (OR no calculable)	Limitaciones: - Muestra de pacientes sin criterios de inclusión definidos (podría haber casos sin bronquiolitis) - Tamaño muestral muy pequeño, insuficiente potencia estadística. - Análisis de subgrupo incorrecto (asociación explicable por azar). Cálculo de riesgo (OR) incorrecto Importancia clínica: escasa evidencia indirecta sobre el papel de la exposición a tabaco y la infección por VRS Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Struck ¹⁹⁴ 2004 Alemania	Casos y controles alojado en una cohorte 3/5 (c,d,e)	91 niños de 0-3 años con infección respiratoria aguda de vías bajas por VRS subgrupo A Selección aleatoria entre 362 casos (ingresados y ambulatorios) de una cohorte multicéntrica en la temporada 1999/2000	Factores de riesgo: - VRS en aspirado nasal mediante PCR, análisis secuencial del gen de la proteína G - Ajuste multivariante de covariables: edad, exposición a tabaco, sexo o aparición entre octubre y marzo Criterio de evaluación: - En pacientes ambulatorios presencia de neumonía, en ingresados frecuencia respiratoria elevada o Sat.O ₂ <91%	Identificación de tres conglomerados en el análisis secuencial: 1 (n=35), 2 (n=35) y 3 (21) Enfermedad grave en 24 casos (3 ambulatorios, 21 ingresados) No se presentan los recuentos para otras variables. Sólo se detallan las estimaciones de riesgo: - Aparición entre octubre-marzo: OR 2,7 (1 a 7,5) - Conglomerado 2 vs 3: OR 7 (1,6 a 49) - Conglomerado 1 vs 3: OR 3,3 (0,7 a 24)	Limitaciones: - Muestra de pacientes sin criterios de inclusión definidos (incluye neumonías) - Tamaño muestral pequeño: imprecisión. - Variable de riesgo definida a posteriori - Ciertas covariables de interés no controladas (prematuridad, cardiopatía, etc) Importancia clínica: escasa evidencia indirecta sobre el papel de las variantes del VRS como factores de riesgo de gravedad Conflictos de intereses: no constan.
Sweetman ¹⁹⁵ 2005 USA	Serie de casos 3/5 (a,d,e)	964 casos (0,1-13,6 años) ingresados con bronquiolitis por VRS	Variables evaluadas: - Diagnósticos codificados al alta hospitalaria relacionados con problemas neurológicos (Búsqueda retrospectiva + Revisión detallada de la historia clínica) Excluidos casos con alteraciones neurológicas previas, epilepsia o crisis febriles	Complicaciones neurológicas sin otra causa reconocida: 12 casos (1,2%): 7 (0,7%) con convulsiones (tónico-clónicas; 1 status), 3 encefalopatía generalizada (2 con esotropía) y 2 esotropía aislada. Los casos excluidos comprenden 13 (1,3%) con crisis epilépticas, pero con antecedente de epilepsia previa (7), o con crisis convulsivas febriles simples (6)	Limitaciones: - Estudio descriptivo - Información basada en revisión retrospectiva de diagnósticos codificados. No hay datos clínicos de la muestra incluida: podría afectar a la representatividad externa. - Valoración no enmascarada Importancia clínica: estimación indirecta del riesgo de complicaciones neurológicas asociadas a las bronquiolitis que ingresan Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Thorburn ¹⁹ 2006 Reino Unido	Cohortes 4/5 (a,b,c,d)	165 lactantes ingresados en UCI con ventilación mecánica por bronquiolitis por VRS (antígeno y/o cultivo) entre 2002 y 2005, con lavado broncoalveolar (LBA) disponible para cultivo al ingreso Excluidos casos nosocomiales	Factores de riesgo: - Coinfección: recuento bacteriano: >10 ⁵ ufc/ml +leucocitos >100x10 ⁶ /l - Bajo crecimiento bacteriano: <10 ⁵ ufc/ml +leucocitos Criterio de evaluación: - Edad, antibióticos previos y al ingreso - Duración de la ventilación, mortalidad	Grupos: con VRS sólo 95 (57,6%), con coinfección 36 (21,8%), con bajo crecimiento bacteriano 34 (20,6%), con cualquier crecimiento 36+34=70 (42,4%) Edad por grupos: mediana (contrastes con grupo sólo VRS) 1,4 / 1,3 (p=0,8) / 3,5 (p=0,04) / 1,8 (p=0,9) Duración de ventilación: mediana (contrastes con grupo sólo VRS) 4 / 6 (p<0,01) / 6 (p<0,01) / 6 (p<0,01) Antibióticos previos al ingreso: (contraste con grupo sólo VRS) 48% / 36% / 44% / 40% (p=0,08) Mortalidad: número (casos relacionados con la bronquiolitis): 8 (3) / 2 (1) / 2 (1) / 4 (2) Comorbilidad: (contraste con grupo sólo VRS): 40% / 61% / 41% / 51% (p=0,6) Tratamiento empírico al ingreso (cefotaxima ± gentamicina) en 157 casos Aislamientos en coinfección: 17 <i>H. influenzae</i> , 10 <i>S. aureus</i> , 8 <i>M. catarrhalis</i> , 6 <i>S. pneumoniae</i> , 1 <i>S. pyogenes</i> , 4 <i>P. aeruginosa</i> , 4 otros.	Limitaciones: - Posible sesgo de la antibioterapia previa (pequeña diferencia no significativa) - Valoración del efecto no ciega - La exposición podría estar influida secundariamente por la gravedad (acúmulo de secreciones) Importancia clínica: evidencia indirecta del papel de la coinfección; no valoración de la utilidad de la antibioterapia; evidencia indirecta de que la comorbilidad no se asocia a coinfección Conflictos de intereses no constan
Trefny ¹⁹⁷ 2000 Suiza	Casos y controles 0/5	Lactantes <12 meses con RSV+ en aspirado nasofaríngeo (inmunofluorescencia) ingresados (99; 73 bronquiolitis) o ambulatorios (73; 67 bronquiolitis) No descripción de la selección Enero 1985 a diciembre 1989	Factores de riesgo: - Historia atopía familiar: asma, rinoconjuntivitis, dermatitis atópica o urticaria - Antecedentes de alergia, perinatales, enfermedad pulmonar o cardíaca Revisión de historias en ingresados y encuestas a los pediatras en casos ambulatorios Criterio de evaluación: - Edad, días de ingreso, síntomas-signos (duración), tratamiento	No se realizan estimaciones de incidencia de ingreso. Riesgo de ingreso: - Atopia familiar en 63% (55/88) de las bronquiolitis ingresadas vs 35% (18/52) de las ambulatorias (p<0,003) OR 3,15 (1,54 a 6,44) FA: 0,68; FAP: 0,43 - Edad ingresados 4,5 meses (DE 3), ambulatorios 6,2 meses (DE 3,1) p<0,001; - Edad ingresados con o sin familia atópica 4,4 vs 4,7 meses (no significativo) - No diferencias entre ingresados y ambulatorios en prematuridad (17% vs 14%), reflujo gastroesofágico (4% vs 1%) o cardiopatía congénitas (3% vs 0%) Estancia hospitalaria con o sin familia atópica 7,4 días (DE 3,7) vs 6,1 días (DE 2,3) p<0,04	Limitaciones: - Selección de pacientes no descrita. Incluyen casos sin bronquiolitis - Diferente procedimiento de valoración de variables por grupos. Probable sesgo de recuerdo - Valoración no ciega - No control de covariables Importancia clínica: evidencia indirecta de asociación entre atopía familiar e ingreso por bronquiolitis Conflictos de intereses no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Voets ¹⁹⁸ 2006 Bélgica	Cohortes 2/5 (a,c)	378 lactantes entre 2 semanas y 24 meses atendidos (noviembre 2000 a enero 2002) en un servicio urgencias con bronquiolitis por VRS Excluidos prematuros o con enfermedad pulmonar, cardíaca o neurológica de base	Factores de riesgo: -Edad, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno Criterio de evaluación: -Decisión de ingreso hospitalario o alta (a criterio del médico de urgencias)	Ingreso hospitalario en 117 (31%) en UCI 25 (6,6%) Probabilidad de ingreso hospitalario -Edad <6 vs >6 meses: 50,7% vs 18,8%; CP+ 2,29 (1,80 a 2,93); RR 2,70 (1,98 a 3,68) -Frecuencia respiratoria >45 vs <45: 64% vs 14,6%; CP+ 3,97 (2,96 a 5,32); RR 4,38 (3,16 a 6,06) -Saturación O ₂ <95% vs >95%: 69,6% vs 14,7%; CP+ 5,12 (3,65 a 7,18); RR 4,75 (3,47 a 6,51) - Análisis combinado (al menos uno): RR 4,54 (sensibilidad 86%; especificidad 91%; CP+ 9,55) Ingreso en UCI (recuentos y significación no detallados): -Edad <6 vs >6 meses: RR 3,70 -Frecuencia respiratoria >45 vs <45: RR 2,85 -Saturación O ₂ <95% vs >95%: RR 2,65	Limitaciones: - No hay criterios diagnósticos claros de bronquiolitis - Se excluyen importantes factores de riesgo - Medición de la exposición no ciega y sesgo de incorporación de los factores de riesgo en la decisión de ingreso. - No se consideran los criterios valorados en la decisión de ingreso. - No se calculan CP con ajuste multivariante Importancia clínica: evidencia indirecta de la contribución al ingreso de los criterios valorados (edad, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno) Conflictos de intereses: no constan
Walsh ^{199, 200} 2004 Irlanda	Cohortes retrospectivo 3/5 (c,d,e)	Muestra de derivación: 118 episodios de bronquiolitis (99 niños <2 años) atendidos en un servicio de urgencias hospitalario (1999) Muestra de validación: 182 episodios atendidos 2 años después en otro hospital (17 excluidos por tratamiento no usado en el otro centro: epinefrina)	Factores de riesgo: -Edad, sexo, antecedentes personales-familiares-sociales, síntomas, signos (fiebre, taquipnea, taquicardia, tiraje, deshidratación, etc.), duración, saturación de oxígeno, auscultación, RX tórax Criterio de evaluación: -Predicción de ingreso hospitalario, estancia 2-3 días, estancia 4 o más días Regresión logística ordinal proporcional (3 categorías)	Riesgo ingreso en muestra de derivación: 69% Alta / Ingreso 2-3 días / Ingreso 4 o más días - Trabajo respiratorio aumentado: 27% / 64,2% / 64,3% - Edad media en meses: 7 / 6,7 / 3,7 - Rechazo de alimentación: 29,7% / 75,5% / 67,9% - Taquicardia (>percentil 97): 10,8% / 17% / 21,4% Modelo regresión logística final: ORa - Trabajo respiratorio: 3,39 (1,29 a 8,92) p=0,013 - Deshidratación (por grado: leve-moderada-grave): 2,54 (1,34 a 4,82) p=0,004 - Edad (por mes): 0,86 (0,76 a 0,97) p=0,015 -Taquicardia (>percentil 97): 3,78 (1,05 a 13,57) p=0,041 Riesgo ingreso en muestra de validación: 24% Validación (agrupando ingreso/no ingreso): sensibilidad 91%, especificidad 60%; * Corrigiendo por riesgo de ingreso en la muestra de validación: sensibilidad 91%, especificidad 83% (concordancia predicción 84,6%; kappa 0,56) Modelo realizado mediante red neural: concordancia de la predicción 81% (kappa 0,58)	Limitaciones: - Muestra de derivación con alto riesgo de ingreso (dudas generabilidad) - Medición de la exposición no ciega y sesgo de incorporación de los factores de riesgo en la decisión de ingreso. - Criterios de ingreso subjetivos - Variables consideradas en el análisis superan la potencia del estudio (debería haber al menos 10 ingresos por variable) - No se ha valorado el impacto clínico de un protocolo de ingreso basado en criterios del modelo predictivo Importancia clínica: evidencia indirecta de la contribución al ingreso de los criterios valorados (trabajo respiratorio, deshidratación, edad y taquicardia) Conflictos de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Wang ²⁰¹ (PICNIC) 1995 Canadá	Cohortes 3/5 (c,d,e)	689 niños ingresados en 5 hospitales pediátricos con infección respiratoria baja por VRS <2 años o >2 años con enfermedad cardiaca, pulmonar de base o inmunodepresión (entre enero y junio de 1993) Excluidos >2 años con asma e IRA vías altas	Factores de riesgo: raza, apneas, edad (<6 semanas), ingresos familiares, tabaquismo, guardería, lactancia materna, prematuridad, cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar, inmudepresión, hipoxia al ingreso (saturación oxígeno <90%), condensación pulmonar al ingreso, subgrupo de VRS (cultivo) Criterio de evaluación: días de ingreso, necesidad de UCI o ventilación mecánica atribuibles cada factor (ajuste multivariante)	Enfermedad de base 22,6%, UCI 16%, ventilación mecánica 9,1%, exitus 0,9%; Media de edad 9,08 meses. Estancia media 6,98 días; diferencias entre los que tenían enfermedad de base (mediana 9,5); prematuros o <6 semanas (mediana 6 días) o sin factores de riesgo (mediana 5 días); p<0,0001 Días de ingreso atribuibles a raza india 1,2 (1,1 a 1,4); apneas 1,3 (1,1 a 1,4); edad <6 semanas 1,2 (1,1 a 1,3); prematuridad 1,1 (1,0 a 1,3); cardiopatía congénita 1,4 (1,2 a 1,6); enfermedad pulmonar 1,2 (1,1 a 1,4); inmunodepresión 1,7 (1,4 a 2,2); hipoxia al ingreso 1,3 (1,2 a 1,5), condensación pulmonar 1,2 (1,1 a 1,3) Ingreso en UCI atribuibles, ORa: raza india 3,1 (1,0 a 9,2); apneas 6,5 (3 a 14,1); edad <6 semanas 3,8 (1,8 a 8); enfermedad pulmonar 2,7 (1,2 a 6); hipoxia al ingreso 2,9 (1,1 a 5,9), condensación pulmonar 3,7 (1,9 a 6,9) Ventilación mecánica, ORa: apneas 8,8 (3,2 a 24); hipoxia al ingreso 9,6 (4,1 a 22,6), condensación pulmonar 3,9 (1,6 a 9,5)	Limitaciones: - La muestra incluye otras infecciones respiratorias y niños mayores de 2 años, así como casos graves - Heterogeneidad en el manejo de pacientes entre centros. - No se presentan datos del motivo de ingreso - Medición de la exposición no ciega y sesgo de incorporación de los factores de riesgo en la toma de decisiones. Importancia clínica: evidencia indirecta de la contribución al ingreso de los criterios valorados (raza india, apneas, edad <6 semanas, cardiopatía, enfermedad pulmonar, inmunodepresión, hipoxia y condensación pulmonar) Conflictos de intereses: no constan.
Weigl ²⁰² 2004 Alemania	Cohortes retrospectivo 1/5 (c)	1316 niños <2 años ingresados en 3 hospitales con infección respiratoria baja adquirida en la comunidad entre julio 1996 y junio 2000 (162 bronquitis, 152 crup, 574 neumonías y 428 bronquitis espásticas que incluyen bronquiolitis)	Factores de riesgo: -VRS en aspirado nasofaríngeo por PCR (no disponible en el 46,8% de los casos) -Edad (días), centro, año, enfermedades de base (pulmonar, neurológica o cardiológica), prematuridad, duración previa de síntomas, proteína C reactiva, entidad de la infección (1 crup, bronquitis, 2 bronquiolitis o 3 bronquitis sibilantes, 4 neumonía), sibilantes, tiraje e infiltrado pulmonar. Criterio de evaluación: -Días de ingreso (regresión lineal múltiple)	VRS+ 217 (16,5%); VRS- 483 (36,7%); No realizado 616 Mediana de días de ingreso por grupos: VRS+ 9; VRS- 8 y no realizado 6 días. Variables que incrementan la duración del ingreso en el modelo de regresión lineal múltiple: enfermedad de base (β 0,414; p<0,001), entidad de la infección (β 0,135; p<0,001), prematuridad (β 0,156; p=0,002) y tiraje (β 0,101; p=0,015); VRS+ no asociada directamente sino por verse en niños más pequeños. Ni RX tórax con infiltrados ni proteína C reactiva asociada. Variables que reducen la duración del ingreso: edad en días (β -0,000978; p<0,001) y año de estudio (disminución a lo largo de los años) (β -0,061; p=0,001)	Limitaciones: - La muestra incluye otras infecciones respiratorias - La edad valorada en días puede perder información - La contribución del VRS no es valorable por falta de clasificación en muchos casos. - Medición de la exposición no ciega y sesgo de incorporación de los factores de riesgo en la toma de decisiones. - No se comenta si los coeficientes del modelo se han dejado en escala logarítmica o se han exponenciado Importancia clínica: evidencia indirecta de la contribución a la prolongación del ingreso de los factores valorados (enfermedad de base, infección VRS, prematuridad, tiraje y edad) Conflictos de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Willson ²⁰³ 2003 USA	Cohortes retrospectivo 2/5 (c,e)	684 lactantes <12 meses ingresados entre abril 1995 y septiembre 1996 por bronquiolitis o neumonía por VRS. Selección aleatoria entre una serie de 16.506 casos de 10 hospitales	Factores de riesgo: -Cardiopatía congénita, prematuridad (≤35 semanas gestación), malformaciones congénitas, edad, sexo y VRS (+, - o no realizado) Medidas de efecto: - Días de estancia, necesidad de UCI y costes - Complicaciones menores o mayores (fallo respiratorio, apneas, neumotórax, sepsis, shock, parada, convulsiones)	Complicaciones: fallo respiratorio 14%; apneas 8,8%; infiltrados/atelectasias 42,8%; otitis media 25,3%; sepsis 5,9%; shock 5,4%; anemia 6%; convulsiones 1,8%, reanimación cardiopulmonar 0,9%. Riesgo de complicaciones por grupos: sin factores de riesgo conocido 76,5%; cardiopatías congénitas 92,7%; otras anomalías congénitas 89,8%; prematuros 87,4% (con respecto primer grupo, todos p=0,02) Estancia media (DE) por grupos: sin factores de riesgo conocido 4 (3,9); cardiopatías congénitas 7,7 (5,9); otras anomalías congénitas 10,7 (10,9); prematuros 6,7(5,8) (con respecto primer grupo, todos p<0,0001) Estancia media en UCI (DE) por grupos: sin factores de riesgo conocido 4,2 (5,2); cardiopatías congénitas 5,1 (3,4); otras anomalías congénitas 9,1 (11,9); prematuros 5,7(5) (con respecto primer grupo, p=0,03 p=0,002 y p=0,038 respectivamente) Estancia media (DE) por grupos de semanas de gestación: ≤32: 6,1(5,1); 33-35: 7,4 (6,5); 36: 6 (8); ≥37: 4,8 (5,7); No conocido: 4,8 (5,7); p=0,008 Datos de análisis multivariante no detallados: controlando por factores de riesgo la presencia de complicaciones predice el aumento de la estancia y costes	Limitaciones: - La muestra incluye neumonías - La muestra excluye mayores de 1 año - Valoración de factores de exposición y efecto basada en códigos diagnósticos - Estudio retrospectivo - Datos del análisis multivariante no detallados. Importancia clínica: evidencia indirecta de la contribución a la prolongación del ingreso de los factores de riesgo valorados (cardiopatía, prematuridad, anomalías congénitas y presencia de complicaciones) Conflictos de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados (Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Factores de riesgo o pronósticos de gravedad					
Willwerth ²⁰ 4 2006 USA	Cohortes retrospectivo 2/5 (c,d)	691 lactantes <6 meses ingresados por bronquiolitis (sibilantes, crepitantes, tiraje o >60 respiraciones por minuto) Excluidos: casos con infiltrados en la radiografía de tórax, con bronquiolitis en el mes previo o con síntomas respiratorios por otras enfermedades	Factores de riesgo: -Criterios predictivos (al menos uno): <1 mes de edad en a términos; <48 semanas postgestacional en pretérminos, o apnea antes del ingreso -Edad gestacional, prematuridad (<37), frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno Medidas de efecto: -Apnea durante el ingreso o que precisó intubación en urgencias (en registros médicos) Estudio de la validez interobservador en la revisión de historias en una submuestra (kappa=0,91 a 0,96).	19 casos tuvieron apneas durante el ingreso (2,7%) Tuvieron criterios predictivos de riesgo (al menos uno): 262 casos; Validez predictiva: sensibilidad 100% (82 a 100), especificidad 64% (60 a 67), valor predictivo positivo 7%, valor predictivo negativo 100%; CP+ 2,77 (2,50 a 3,06); CP- no calculable Los casos con apneas tenían menor edad (28 días; 12 a 42), eran mayoritariamente prematuros (79% vs 23%; OR 12,3; 4 a 37,6), con apneas previas observadas por los padres (42% vs 3%; OR 20,5; 7,5 a 55,9) o los clínicos (58% vs 0,3%; OR 460,6; 87,6 a 2422,8) No diferencia en porcentaje de VRS+ en casos con y sin apnea (55% vs 68%; p=0,18)	Limitaciones: - No estudia casos ambulatorios - Se han desechado datos objetivos relacionados con la apnea (hipoxia, cianosis, bradicardia, duración) por faltar información válida - Valoración subjetiva de las apneas - Escaso número de eventos (estimadores imprecisos) - No control multivariante de covariables Importancia clínica: evidencia indirecta de la capacidad predictiva de apnea de los factores valorados (bajo riesgo de apnea en los >1 mes de edad en a términos; >48 semanas postgestacional en pretérminos, o sin apnea antes del ingreso) Conflictos de intereses: no constan.

Tablas de evidencia de Factores Pronóstico y Escalas de Valoración de Síntomas o Gravedad.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Escalas de valoración de síntomas o gravedad					
Klassen ²⁰⁵ 1991 Canadá	ECA 3/5 (a,b,d) Estudio prueba diagnóstica 1/5 (c)	CI: 83 niños <24 meses con sibilancias atendidos en urgencias; 42 tratados con salbutamol, 41 con placebo Nov 1998 a Abr 2000 CE: broncodilatadores previos, FR >80, FC >200, enfermedad crónica (asma), RDAI >15, letargia	Prueba evaluada: - Escala clínica RDAI: sibilancias (inspiratorios, espiratorios y localización; máximo 8 puntos), retracciones (supraclavicular, intercostal y subcostal; máximo 9 puntos) - Frecuencia respiratoria, cardíaca y SatO ₂ (aire) Criterio de evaluación: - Concordancia interobservador del RDAI - Respuesta a salbutamol	Concordancia interobservador de RDAI: - 61 medidas simultáneas en 21 pacientes: kappa ponderado 0,94 Respuesta a salbutamol vs placebo: - Descenso en RDAI a los 30 minutos: salbutamol (2,75) vs grupo placebo (0,25) a los 30 minutos (p=0,04); no diferencia significativa a los 60 minutos; En el 58% VRS+ resultados similares (no detallado; p=0,04) - Aumento en FC a los 60 minutos de recibir Salbutamol (p=0,03) - No se observa efecto significativo en frecuencia respiratoria ni en SatO ₂	Limitaciones: - No se emplea un patrón de referencia de validez de la escala clínica - Existe discordancia entre los resultados de la escala clínica y los de otros parámetros. Importancia clínica: evidencia indirecta de la concordancia interobservador de las sibilancias y retracciones a varios niveles. Este estudio sugiere que cambios en dichos parámetros podrían no reflejarse en la frecuencia respiratoria o SatO ₂ Conflictos de intereses: no constan.
Liu ²⁰⁶ 2004 USA	Cohorte 3/5 (a,c,d)	CI: 165 pares de observadores (médico, enfermera y fisioterapeuta evalúan a 55 niños entre 1 mes y 19 años ingresados con diagnósticos de asma (15%), bronquiolitis VRS (31%), sibilancias (51%) y neumonía (4%) de un hospital terciario Entre 30 Enero y 15 de Marzo de 1999	Prueba evaluada - Escala clínica (1-12 puntos): frecuencia respiratoria, tiraje, disnea (alimentación, vocalización, agitación-somnolencia-confusión) y auscultación (sibilancias) Criterio de evaluación: - Grado de acuerdo acerca de la escala clínica entre médicos, enfermeras y fisioterapeutas medido mediante kappa ponderado	Concordancia interobservador: - Global: Kappa ponderado 0,62 - Asma. Kappa ponderado: 0,72 (0,44 a 0,90), - Bronquiolitis. Kappa ponderado: 0,64 (0,45 a 0,82). - Otras sibilancias/neumonía. Kappa ponderado: 0,54 (0,38 a 0,67). Concordancia por edades (kappa ponderado): < 12 meses. Kappa: 0,62 (0,39 a 0,81). 12-23 meses. Kappa: 0,62 (0,12 a 0,72). 24-47 meses. Kappa: 0,70 (0,45 a 0,83). >47 meses. Kappa: 0,36 (0,26 a 0,46). Concordancia por componentes (kappa no ponderado): - Frecuencia respiratoria: 0,36 (0,26 a 0,46) - Retracciones: 0,39 (0,28 a 0,52) - Disnea: 0,53 (0,41 a 0,65) - Auscultación (sibilancias): 0,43 (0,31 a 0,56)	Limitaciones - En algunas comparaciones son pocos casos con intervalos poco precisos, muy amplios. - Deberían haber realizado sumas globales y haber realizado análisis de Bland-Altman y coeficiente de correlación intraclase - Escasas comparaciones médico-médico (3) y fisioterapeuta-fisioterapeuta (4) Importancia clínica: evidencia indirecta de la concordancia interobservador de la escala de síntomas evaluada. No se evalúa validez, ni rentabilidad clínica. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Escala de valoración de síntomas o gravedad					
Lowell ²⁰⁷ 1987 USA	ECA 4/5 (a,b,c,d) Estudio prueba diagnóstica 1/5 (c)	CI: 30 lactantes <2 años con sibilantes (10 VRS+) atendidos en servicio de urgencias 16 con epinefrina y 14 con placebo 1982-1983 CE: broncodilatadores previos, letargia, FR >100, FC >200, cardiopatía o fibrosis quística	Prueba evaluada: - Escala clínica diseño propio (RDAI): sibilancias (inspiratorias, espiratorias y localización; máximo 8 puntos), retracciones (supraclavicular, intercostal y subcostal; máximo 9 puntos) - RACS: Cambios en RDAI + cambios frecuencia respiratoria (>10%: 1 punto) Criterio de evaluación: - Concordancia interobservador (8 mediciones de 2 observadores) de sibilancias y retracciones - Concordancia con otros signos: tiempo espiratorio, ventilación, ronquido, aleteo nasal, respuesta social y respuesta a tratamiento	Interpretación de mejoría (RACS): Cambios en la escala ≥4 puntos Grado de acuerdo interobservador: - Sibilancias (Kappa ponderado: 0,90) - Retracciones (Kappa ponderado: 0,64) Buena concordancia con otros signos (no descrito). Respuesta a tratamiento: 9/16 (56%) mejoraron con epinefrina vs 1/14 con placebo (7%); p=0,007. RR 7,9 (1,13 a 54,7), RAR 49,1 (21,3 a 76,9), NNT 3 (2 a 5), Datos pareados en niños que recibieron placebo y epinefrina (p<0,01).	Limitaciones: - Estudio con pequeño tamaño muestral - Casi la mitad de los pacientes han tenido sibilantes previos, podría no ser aplicable a bronquiolitis - La escala no se contrasta con ningún patrón de referencia - No se evalúa el rendimiento de su uso en clínica, aunque es una escala de referencia empleada en múltiples estudios. - Escala diseñada sin tener en cuenta la hipoxia. Importancia clínica: evidencia indirecta de la concordancia interobservador de las sibilancias y retracciones a varios niveles. Ambos parámetros debería incluirse en las escalas clínicas. Conflictos de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Escalas de valoración de síntomas o gravedad					
Santanello ²⁰⁸ 2005 USA	Cohorte incluida en ensayo clínico 4/5 (a,b,c,e)	CI: Pacientes con antecedente de ingreso por bronquiolitis o neumonía por VRS incluidos en ensayo clínico (montelukast vs placebo): Seguimiento en 11 centros de salud, durante 8 semanas de 116 lactantes entre 5 y 15 meses	Prueba evaluada - Diario de síntomas: tos diurna, sibilancias, disnea y tos nocturna (0-5; 0 no síntomas ni afectación; 5 síntomas o afectación muy graves); Cumplimentación de cuestionario durante 8 semanas (1-4 y 9-12) tras alta post-bronquiolitis Criterio de valoración: - Consistencia interna - Reproducibilidad (puntuaciones 4ª semana) - Correlación con medidas de efecto: días libres de síntomas, número de tratamientos con Beta-2 agonistas de corta duración, las visitas médicas y el uso de corticoides	De 130 iniciales se excluyen 14 por incumplimiento. 48/61 tratamiento y 39/55 placebo completan los diarios de recogida incluyendo la semana 9-12. La mejor correlación (Spearman) se encuentra entre tos y tos nocturna en la semana 1 con un valor de 0,78 y en la semana 4 con un valor de 0,87. La escala clínica muestra mayor puntuación en la 1ª semana para descender y estar estable en las semanas 2-4. El % de días libre de síntomas aumenta conforme nos acercamos al final del tratamiento. El Coeficiente alfa de Cronbach se encuentra entre 0,85-0,90 El Coeficiente de Correlación Intraclase para test-retest se encuentra en un valor entre 0,6-0,68 para los ítems individuales y 0,71 para la escala clínica y 0,73 para % libre de enfermedad. Modestas correlaciones entre nº de inhalaciones de agonistas beta2 e ítems clínicos individuales y escala clínica (intervalo entre 0,17-0,52): A la 4ª semana: para tos 0,39; sibilancias 0,49; disnea 0,45; tos nocturna 0,35; escala síntomas 0,44. También en el seguimiento longitudinal (rango de 0,15-0,41). Para tos 0,35; sibilancias 0,37; disnea 0,36; tos nocturna 0,36; escala síntomas 0,39; Días libres de síntomas -0,24 Tuvieron mejoría clínica estadísticamente significativa en cuanto a días libres de síntomas los niños menos graves (no precisaron uso de beta2, CPAP O ₂ suplementario y visitas programadas). En el caso de la escala clínica solo hubo significación en el caso de visitas programadas p=0,003.	Limitaciones: - Sesgo de inclusión de algunos componentes del cuestionario en el criterio de valoración - Algunas de las comparaciones tienen resultados modestos - No se pudo incluir la información recogida en las semanas 9-12 por pérdidas, de este modo las conclusiones solo hacen referencia al período de tratamiento, semanas 1-4 post-bronquiolitis Importancia clínica: evidencia indirecta de que el diario de síntomas evaluado es reproducible, tiene validez interna y se correlaciona con distintos parámetros clínicos de evolución. Presenta no obstante una correlación modesta con algunos síntomas o resultados clínicos, evaluados transversal o longitudinalmente. Conflictos de intereses: Uno de los autores trabaja en el laboratorio que produce uno de los tratamientos evaluados. No obstante no son previsible conflictos relacionados con el cuestionario
Walsh ²⁰⁹ 2006 USA	Transversal 3/5 (a,b,c)	CI: 32 médicos evalúan por parejas 146 lactantes <18 meses, que acuden al servicio de urgencias con el diagnóstico de bronquiolitis durante una única temporada	Prueba evaluada - 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]): leve <-0,654; grave >1,866 Criterios de evaluación - Concordancia de los distintos componentes	Se retiran 25 casos por datos incompletos. Concordancia Inter-observador (Kappa ponderado) - Global: 0,68 - Deshidratación: 0,30 - Trabajo respiratorio (4 categorías): 0,61 - Trabajo respiratorio (2 categorías): 0,59 - Aleteo (2 categorías): 0,54 - Retracciones costales (2 categorías): 0,30 - Sibilancias (2 categorías): 0,19 - Crepitantes (2 categorías): 0,12 - Mezcla de sibilancias y crepitantes (2 categorías): 0,15	Limitaciones: - Definición clínica ambigua de BA - Para muchos cálculos no proporcionan intervalos de confianza - El nivel de entrenamiento entre parejas es dispar Importancia clínica: evidencia indirecta de la reproducibilidad de la escala. Globalmente, supera la de sus componentes individuales. No se evalúa validez, ni rentabilidad clínica. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Prueba evaluada Criterio de evaluación	Resultados (Se, Es, CP+, CP-, Post; Medidas de impacto) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos)
Escala de valoración de síntomas o gravedad					
Wang ²¹⁰ (PICNIC) 1996 Canadá	Transversal incluido en cohorte 4/5 (a,c,d,e)	CI: 137 niños (9 a 20 por centro de cohorte de 689 niños) ingresados en hospitales pediátricos con IRA baja por VRS (IFD o EIA) <2 años o >2 años con enfermedad cardíaca, pulmonar de base o inmuno-depresión (entre enero y junio de 1993) CE: >2 años con asma e IRA vías altas	Pruebas evaluadas: - Cianosis, apneas, tiraje - SatO ₂ (en aire) - Frecuencia respiratoria - Causa de seguir ingresado (relacionada con IRA baja por VRS) Criterio de evaluación: - Concordancia interobservador entre mediciones repetidas (intervalo máximo 10 minutos) dos enfermeras o enfermera y pediatra - Adiestramiento previo	Concordancia interobservador: - Antecedente de apneas: acuerdo observado 98,3% (kappa 0,89; 0,79 a 1) - Cianosis: acuerdo observado 97,7% (kappa 0,75; 0,49 a 1) - Razón de seguir ingresado: acuerdo observado 88% - Frecuencia respiratoria: coeficiente de correlación de Pearson 0,75 - Retracciones: kappa 0,57 (0,43 a 0,71) - Saturación de oxígeno (tres categorías: <90%; 90-95%; >95%): kappa 0,62 (0,50 a 0,74)	Limitaciones: - No se calculan índice kappa de algunos parámetros, ni intervalos de confianza o significación clínica de la correlación. Dan datos de cianosis y apnea que permiten los cálculos - La concordancia de la medición de la frecuencia respiratoria o la SatO ₂ parece aceptable, pero el grado de error podría originar cambios de decisión relevantes. Importancia clínica: evidencia indirecta de la aceptable concordancia de algunos parámetros utilizados en la evaluación de la gravedad de los niños con IRA baja: cianosis, apneas. Las retracciones, presentan una concordancia aceptable pero mejorable. La frecuencia respiratoria y la SatO ₂ presentan una concordancia aceptable pero que ofrece cierto grado de error. Conflictos de intereses: no constan.
Wood ²¹¹ 1971 USA	Cohortes 2/5 (a,c)	CI: 380 medidas realizadas a 18 pacientes ingresados con status asmático por 2 observadores independientes CE: medidas con discordancias entre observadores ≥2 puntos (muy infrecuentes)	Prueba evaluada: - Escala clínica predictiva de fallo respiratorio (5 ítems de 0 a 2 puntos): PaO ₂ o cianosis, tiraje, ruidos inspiratorios, sibilancias espiratorias, nivel de conciencia (rango 0 a 10) por 2 observadores independientes Criterio de evaluación: - PaCO ₂ (380 medidas) - PaO ₂ a aire ambiente (21 medidas)	Interpretación: Escala ≥5 fallo respiratorio inminente; ≥7 + PaCO ₂ >65 fallo respiratorio instaurado: 16 pacientes alcanzaron criterios de fallo respiratorio. Correlación Escala con aumento de PaCO ₂ : r=0,69; p<0,001 Correlación Escala con descenso de PaO ₂ : r=0,44; p<0,05	Limitaciones: - Escaso número de pacientes, aunque alto número de mediciones - Incorporación de la PaO ₂ , uno de los parámetros de evaluación, a la escala - Se descartan medidas discordantes entre observadores (sesgo), no se especifica su frecuencia aunque se dice que es rara. - Pacientes con status asmático sin edad especificada, dudosa aplicación a lactantes con bronquiolitis Importancia clínica: evidencia indirecta de la asociación entre signos de dificultad respiratoria y PaCO ₂ . Escala de referencia con distintas versiones. No se ha evaluado el impacto de su uso. Conflictos de intereses: no constan

Tablas de evidencia de Riesgo de Asma Postbronquiolitis.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Adler ²¹² 2001 USA	Cohortes 0/5	CI: edad ≤ 180 días, gestación ≥37 s. - Cohorte expuesta (86): sibilancias y/o hiperinsuflación en Rx tórax, por VRS (Testpack Abbott) atendido en Urgencias o ingresado - Cohorte control (78): niños sin sibilantes previos que consultaban por problemas no respiratorios ni asociados a tabaco Nov-Mar 1995-1998 CE: cardiopatía congénita, episodios previos de sibilancias o IRA baja	Variables evaluadas: - Síntomas respiratorios, alergias, medicaciones, lactancia materna, historia familiar de enfermedades respiratorias, exposición pre y postnatal al tabaco (madre, padre, otros convivientes), exploración física, VRS, determinación IgE plasmática, determinación de cotinina en orina de niños y madres - Seguimiento cada 6 meses hasta los 19 meses Criterio de evaluación: - Hiperreactividad bronquial (espirometría forzada) con metacolina (PC40 V'max FRC) a una media de 365 y 600 días	Los cohorte expuesta tenía mayor edad media (188 días; DE 62 vs 162,4 días); Rechazaron participar 68 niños (grupo con más varones, menos afroamericanos, con más lactancia materna, menos guardería, más historia materna de atopia) Seguimiento: al menos una visita 77% de los casos y 69% de los controles. Riesgo de Asma: - No evaluado Riesgo de hiperreactividad bronquial: - El tabaquismo de padre o madre, el asma materno y la exposición a hongos se asocian a menor capacidad residual funcional (FRC). No el antecedente de IRA baja por VRS - Hay asociación lineal entre Vmax FRC y Concentración de metacolina para descenso del 40% del Vmax: - No se observa asociación entre hiperreactividad e IRA baja por VRS	Limitaciones - No se especifica el número de reclutados: rechazaron participar 68 casos (no incluidos en las cohortes descritas) - Pérdida importante de pacientes en el seguimiento - Valoración de efecto no ciega - No hay ningún dato del nivel de significación - Análisis circunscrito a IRA baja por VRS. Importancia Clínica: Sin información relevante sobre la asociación entre IRA baja por VRS e hiperreactividad bronquial. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Albernaz ²¹³ 2000 Brasil	Cohortes 1 (e)	CI: Cohorte expuesta: todos los ingresados por bronquiolitis (criterios clínicos) <3 años entre una cohorte de nacidos en 1993 en una ciudad brasileña (105) - Cohorte control (210): elegidos por sorteo entre un subgrupo de niños de la cohorte inicial CE: malformaciones congénitas y fibrosis quística. Hospitalizaciones previas por BA	Variables evaluadas: - condiciones socioeconómicas, ambientales, datos demográficos, valoración antropométrica... etc. - hospitalizaciones por bronquiolitis Criterio de evaluación: - Presencia de sibilancias recurrentes al año (2 o más crisis)	Escasas pérdidas de seguimiento: 7% Riesgo de sibilantes recurrentes al año: - Cohorte expuesta vs control: 61,9% vs 23,3%; OR ajustado: 4,9 (2,9 a 8,3) Factores de riesgo de sibilantes entre la cohorte control: - Presencia de hermanos < 5 años: OR ajustada: 2,4 (1,1 a 5,6)	Limitaciones - Diagnóstico clínico de la bronquiolitis, no determinación de VRS - Determinación de clínica respiratoria posterior por encuesta a los padres - Valoración de efecto no ciega - Características de la población que podría hacer que los resultados no fueran extrapolables a otros países Importancia Clínica: evidencia indirecta de que la hospitalización por bronquiolitis es un factor de riesgo para la aparición de sibilancias en los primeros 3 años de vida. Cuantificación del riesgo podría no ser valorable. Conflictos de intereses: no constan
Al-Shawwa ²¹⁴ 2006 USA	Cohortes retrospectivo 2/5 (a,d)	CI: todos los <2 años con 1 ^{er} episodio de sibilancias atendidos a nivel ambulatorio entre 2001 y 2003, >1 año en el momento del estudio, con estudio de VRS: 155 incluidos CE: Sin estudio de VRS	Variables evaluadas: - Edad, sexo, VRS (Directigen), tabaco, hospitalización, historia familiar asma/rinitis y tratamiento esteroideo Criterio de evaluación: - Sibilancias recurrentes: al menos 1 episodio documentado por médico entre las 2 semanas tras la enfermedad inicial y un año después	De 174 que cumplían los criterios se siguieron 155: Riesgo de sibilantes recurrentes al año: - 75 (48,3%) con sibilancias recurrentes Factores de riesgo de sibilantes recurrentes: - Hospitalización: 31% vs 22%, OR 2,84 (1,24 a 6,5) - VRS negativo: 80% vs 47%, OR 6,28 (2,84 a 13,88) - Sexo masculino vs femenino: 2,3:1 vs 0,9:1, OR 2,57 (1,25 a 5,28)	Limitaciones: - Sólo valora la clínica en el año siguiente al 1 ^{er} episodio de sibilancias (lo considera bronquiolitis) - No criterios de hospitalización definidos - Sesgo de selección por no disponer de estudio de VRS. Podría haber seleccionado casos más graves - Datos obtenidos de la historia ambulatoria, podría haber perdido información - Considera sibilantes recurrentes 1 sola recaída. Importancia Clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de recurrencia de sibilancias en pacientes ambulatorios con un primero episodio de sibilantes. Aumenta el riesgo si el paciente ingresa, es VRS- y de que la ausencia de VRS y el sexo masculino Conflictos de intereses: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Arribas ²¹⁵ 2000 España	Cohortes 1/5 (d) * Subanálisis de CC con expuestos sin sibilantes posteriores	CI: Cohorte expuesta: 97 niños 1-12 meses hospitalizados por 1 ^{er} episodio de BA (infecc respiratoria aguda con disnea, taquipnea, sibilancias e hiperinsuflación en Rx tórax) entre 1973-1978. - Cohorte control: 52 niños sin enfermedad respiratoria o alergia CE: no constan	Variables evaluadas: - Revisión a los 9-14 años del ingreso: función pulmonar, test de hiperreactividad bronquial (protocolo de Cockcroft) en función de la PC20 (concentración de metacolina que produce disminución del 20% FEV1) y prick test Criterio de evaluación: - Función pulmonar, atopia a los 9-14 años en grupos expuesto y por separado en función de la presencia (40) o no (57) de sibilantes episódicos posteriores	Riesgo de asma a los 9-14 años en cohorte expuesta: - Sibilantes episódicos 40 (41,2%) - Asma con diagnóstico médico: 6 (6,2%) Espirometría basal: Frente a valores esperados - Cohorte expuesta: disminución significativa del FEF25-75% (p<0,05), FEF50 (p<0,0001) y flujo-pico (p<0,05) - Cohorte expuesta sin clínica posterior: disminución significativa del FEF50 (p<0,0001) Riesgo de hiperreactividad bronquial - Test metacolina positivo en 63/80 expuestos y 7/27 controles; OR: 10,6 (3,8 a 29,2) - En subgrupo de expuestos sin sibilantes posteriores positiva en 34/49 frente a 34/49 controles; OR 6,5 (2,3 a 18,6) Riesgo de sensibilización - Prick test positivo en 31/94 casos y en 3/52 controles; OR: 8,0 (2,3 a 27,8)	Limitaciones: - Valoración del efecto no ciega - No se detalla la captación de controles - Test de metacolina realizado a pocos controles - Pérdida casos (el 28% de casos no aceptó participar) - Los resultados de la función pulmonar e hiperreactividad bronquial los compara con valores predeterminados, no con los controles. Importancia Clínica: el estudio no permite estimar el riesgo de asma asociado a bronquiolitis. Parece existir una afectación de la función pulmonar e hiperreactividad bronquial en esos pacientes. Conflictos de intereses: no constan
Bont ²¹⁶ 2000 Holanda	Cohortes 2/5 (c,d)	CI: Cohorte expuesta: 50 <13 meses hospitalizados (4 centros) en época epidémica con clínica respiratoria baja por VRS (IFD) - Cohorte control 27 <13 meses, sin atopia ni infección (incluye prematuros sanos) CE: sibilancias previas	Variables evaluadas: - Atopia familiar, tabaco - En ingreso: análisis sanguíneo primeras 24 h (24 casos) y a las 3-4 semanas (50 casos): - Estudio de producción de citokinas IL-10 e IL-12 por monocitos (estimulación del cultivo de sangre con lipopolisacáridos e IFN) - Estudio de producción de IFN-γ e IL-4 linfocitos (fitohematoglutininas y Ac monoclonales) Criterio de evaluación: - Seguimiento un año tras el alta: diario de síntomas (tos y sibilancias; episodio si >2 días con clínica). Se considera sibilantes recurrentes si >1 episodio - Contacto con el médico de cabecera para indagar diagnóstico de asma	Cumplimiento de seguimiento en diario de síntomas en 46 expuestos (92%) Riesgo de asma/sibilantes recurrentes en expuestos al año: - Sibilantes >1 episodio: 27 expuestos (59%) - Asma con diagnóstico médico: 16 expuestos (35%) Estudio de citoquinas: - Niveles más altos de IL-10 en casos con sibilantes recurrentes y correlación de niveles y número de episodios: (r=0,42; p=0,004). - No asociación con otras citoquinas.	Limitaciones: - Cohorte control heterogénea sin un método de selección especificado - Cohorte expuesta con más prematuros, aunque similar porcentaje de familiares atópicos - Muestra de expuestos limitada a casos de IRA baja por VRS. - No se describe el riesgo de asma en controles - No control multivariante Importancia Clínica: no se aporta información sobre riesgo de asma. Asociación entre producción de interleucina 10 y riesgo de sibilantes recurrentes Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Bont ²¹⁷ 2004 Holanda	Cohortes 3/5 (a,c,d)	CI: 140 <13 meses hospitalizados (6 hospitalares) por IRA baja (tos, sibilancias, estridor, disfonía, cianosis, apnea), por VRS (IFD) durante dos épocas epidémicas (29% eran prematuros) CE: episodio previo de sibilancias	Variables evaluadas: - Seguimiento hasta los 3 años: diario de síntomas respiratorios (revisado cada 3 meses), medicación broncodilatadora y consultas médicas - Atopia; antecedentes familiares de alergia, tabaquismo - A los 3 años de edad cuestionario y determinación IgE total y específica frente a alérgenos comunes y alimentos Criterio de evaluación: - Días con sibilancias / trimestre	Riesgo de sibilantes a los 3 años: - Sibilantes en algún momento: por cuestionario 79 (60%); por diario de síntomas 110 (83%) - Sibilantes en los últimos 12 meses: 56 por cuestionario (42%); 47 por diario de síntomas (36%) Frecuencia de sibilantes: - Descenso en los episodios de sibilancias de >50% durante el primer año tras el ingreso, especialmente entre los casos más graves (>5 días de sibilancias al trimestre) - Incremento de los episodios de sibilancias durante el invierno - No asociación entre historia de eccema o alergia en los padres y número de episodios de sibilancias - No asociación entre niveles de IgE (total ni específica) y los episodios de sibilancias	Limitaciones - No criterios estandarizados de ingreso - Valoración de los episodios de sibilancias por los padres, no por personal médico - Valoración de efecto no ciega - No se controla el efecto de otros factores como tabaquismo o prematuridad - Estudio circunscrito a primera IRA baja por VRS Importancia Clínica: evidencia indirecta de que la frecuencia de sibilancias tras ingreso por primera IRA baja por VRS disminuye a lo largo del primer año. La estimación de riesgo de sibilantes en los últimos 12 meses no se categoriza por frecuencia. Conflictos de intereses: no constan
Broughton ²¹⁸ 2007 Inglaterra	Cohortes 2/5 (a,e)	CI: 59 prematuros (de 190 elegibles) nacidos <32 semanas entre Feb y Sep de 2002 o 2003 CE: Enfermedades congénitas No se realizó función pulmonar en pacientes con infección en las tres semanas previas	Variables evaluadas: - Edad gestacional, DBP, peso, talla, tabaco en embarazo, ingreso por VRS (IFD, cultivo o PCR de múltiples virus), IRA baja por VRS, síntomas durante el 1º año, uso de broncodilatadores - Al año de edad corregida se les determinó capacidad residual funcional FRC _{pleth} y resistencia aire R _{aw} (kPa/L/s) por pletismografía y el volumen pulmonar se calcula por capacidad residual funcional usando técnica de dilución de helio FRC _{he} Criterio de evaluación: - Función pulmonar al año de vida corregida	Los pacientes con VRS + tenían similar peso, talla, FRC _{pleth} , FRC _{he} y FRC _{he} / FRC _{pleth} que los VRS- Tienen IRA baja por VRS: 25/59 (42,3%); 10 ingresan (16,9%) Función pulmonar de casos con vs sin IRA baja por VRS; ajuste multivariante. - Resistencia aire es mayor (2,59 vs 1,84) p= 0,002 - Mayor nº de episodios de sibilantes (5,6 vs 0,7) p <0,001 - Mayor uso de broncodilatadores (3,2 vs 0,2) p= 0,027 Función pulmonar de ingresos con IRA baja por VRS vs no ingreso; ajuste multivariante. - FRC _{pleth} mayor (36 vs 27,5) p=0,003 - FRC _{he} /FRC _{pleth} menor (0,72 vs 0,88) p>0,001	Limitaciones - Solo seguimiento en el primer año de vida - No se realiza estudio ciego - Pequeño tamaño muestral - No se cuantifica el riesgo de asma - Riesgo de IRA por VRS alto; posible sesgo de selección asociado a la realización de función pulmonar - No se realiza función pulmonar antes de la infección respiratoria (no se puede establecer relación causal) Importancia Clínica: evidencia indirecta de que la infección por VRS en prematuros se asocia con función pulmonar alterada al año. El diseño no puede establecer relación causal. No se puede estimar riesgo de asma. Sólo el 40% de las IRA baja por VRS ingresan. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Calvo ²¹⁹ 2001 España	Cohortes retrospectivo 2/5 (a,e)	<p>CI. 236 pacientes ingresados en el hospital entre finales 1990 a primer semestre 1993, con bronquiolitis (criterios de McConnochie), con edades de 1mes-2 años. Contacto telefónico con 170.</p> <p>CE. Pacientes con enfermedad crónica (bronco displasia, cardiopatía), prematuros <32 semanas, tratamiento previo con corticoides.</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revisión historias: eosinofilia al diagnóstico (porcentaje y número absoluto); edad; resultado del aspirado nasal antígeno VRS u otros virus. - Contacto telefónico a los 6-9 años de vida: historia familiar de asma, tabaquismo pasivo, evolución. gravedad, edad, etc) <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Episodios de obstrucción bronquial a los 6-9 años (han precisado al menos una vez broncodilatadores o reciben corticoides o cromonas) a corto plazo (≤5 años) y a largo plazo (>5 años) 	<p>Riesgo de asma/sibilantes a los 6-9 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De los 170 pacientes: 66,5% presentaron episodios a corto plazo y 35,3% a largo plazo; 32,5% no presentaron episodios posteriores <p>Factores de riesgo de asma/sibilantes a los 6-9 años: Análisis multivariante</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obstrucción bronquial a corto plazo: Asma familiar ORa 1,97 (0,94 a 4,14); Eosinofilia >1% ORa 2,44 (1,21 a 4,94) - Obstrucción bronquial a largo plazo: Asma familiar ORa 2,06 (1,01 a 4,05); Eosinofilia >1% ORa 1,84 (0,96-3,54) <p>Capacidad predictiva de la eosinofilia >1% para obstrucción bronquial postbronquiolitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sibilancias a corto plazo: Se 46%; Es 73,4%; VPP 77,6%; VPN 60,7% - Sibilancias a largo plazo: Se 48,3%; Es 65,4%; VPP 43,3%; VPN 69,9% 	<p>Limitaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se realiza estudio ciego - Es retrospectivo; hay un 28% de pacientes que no se localizan - Alto riesgo de sesgos por pérdidas y retrospectivo - Incluyen en modelo de regresión sólo las variables significativas (sólo fueron 2, que también son significativas en análisis de regresión) <p>Importancia Clínica: escasa evidencia indirecta de que la presencia de eosinofilia en el ingreso de pacientes con bronquiolitis puede asociarse a episodios de obstrucción bronquial en los primeros 5 años de vida. Escasa capacidad predictiva de esta variable.</p> <p>Conflictos de intereses No consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Cassimos ²²⁰ 2008 Grecia	Cohortes retrospectivo 2/5 (a,e)	<p>CI. Cohorte expuesta: 189 pacientes <1 año (84% del grupo original) ingresados por bronquiolitis por VRS (Binax), desde Enero 1996 a Marzo 2001. Se realizó el estudio en 2005. a la edad de 4-9,5 años</p> <p>- Cohorte control (para estudio de espirometría): 60 hermanos no ingresados por bronquiolitis y sin antecedentes de asma</p> <p>CE. Antecedentes de enfermedad respiratoria previa u otra enfermedad grave</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <p>- Encuestas a las familias a los 4-9,5 años de vida: sexo, edad de ingreso bronquiolitis, lactancia materna, historia familiar de atopia, vivienda en piso, humedad, animales en casa, estatus social, educación materna, fumadores en casa, pruebas cutáneas aeroalergenos positiva, historia dermatitis atópica, niveles de IgE.</p> <p>- Revisión: espirometría: FEV1, FEF50, PEFR. Pruebas cutáneas aeroalergenos</p> <p>Criterio de evaluación:</p> <p>- Asma a los 5-9 años si tienen 2 criterios: diagnóstico de asma por un médico, tratamiento antiasmático en más de una ocasión y síntomas de asma: sibilantes y/o tos nocturna</p>	<p>Riesgo de asma a los 5-9 años:</p> <p>- 108 expuestos tuvieron asma (57,1%), de ellos 84 (77,8%) previos al último año.</p> <p>Factores de riesgo de asma en pacientes con bronquiolitis; OR ajustada</p> <p>Lactancia materna <3 meses: ORa 8,4 (3,1-22,4)</p> <p>Pruebas cutáneas positivas: ORa 7,1 (2,8-18,1)</p> <p>Sexo masculino: ORa 5 (2,2-11,5)</p> <p>Humedad en casa: ORa 2,9 (1,3-6,3)</p> <p>Fumadores en casa: ORa 4 (1,8-9,2)</p> <p>Función pulmonar.</p> <p>- Los pacientes con asma postbronquiolitis tuvieron menor FEV1, FEF50 y PEFR que los que no tuvieron bronquiolitis y que los controles. Asimismo los que tuvieron bronquiolitis con o sin asma tenían menores puntuaciones que los controles.</p>	<p>Limitaciones:</p> <p>- No excluyen pacientes con factores de riesgo: prematuridad, cardiopatía. Alto riesgo de asma</p> <p>- No se realiza estudio ciego</p> <p>- No se evalúa riesgo de asma en controles.</p> <p>- Escaso número de controles: relación casos/controles 3/1, y además son hermanos de los casos: se neutraliza efecto de antecedentes familiares</p> <p>- Solo pacientes con bronquiolitis por VRS.</p> <p>Importancia Clínica: Evidencia indirecta del riesgo de asma en los niños con historia de ingreso por bronquiolitis por VRS. Factores de riesgo en ese grupo: sexo masculino, lactancia materna <3 meses, vivienda con humedad y fumadores en casa. Pacientes con antecedentes de bronquiolitis presentan valores menores en la espirometría que controles.</p> <p>Conflictos de intereses: No consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Chung ²²¹ 2002 Korea	Cohorte y Casos y Controles 2/5 (a,c)	<p>CI. Casos y cohorte expuesta: 30 pacientes ingresados con el primer episodio de bronquiolitis por VRS (<8 meses de edad</p> <p>Controles (para estudio de RANTES): 10 pacientes ingresados para endoscopia intestinal sin síntomas respiratorios</p> <p>CE. IRA alta o neumonía. Casos tratados con antiinflamatorios en el ingreso</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Miden los valores de RANTES (regulación sobre la activación, células T expresadas y secretadas) y ECP (proteína cationica eosinofílica) en aspirado nasal en fase aguda <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revalúan al año a los pacientes sobre si han presentado episodios de sibilantes verificados por un médico 	<p>Riesgo de sibilantes recurrentes al año</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 pacientes (60%) <p>Asociación de RANTES y ECP e ingreso por bronquiolitis por VRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RANTES significativamente más alta en los casos que en los controles (106 vs 15 pg/ml; p<0,001) -Niveles de ECP es más alta en los casos que en los controles (41 vs 6,4 ng/ml; p<0,05) <p>Factores de riesgo de sibilantes recurrentes postbronquiolitis; casos con vs sin sibilantes recurrentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - RANTES 133 vs 65 pg/ml; p<0,05 - ECP 55 vs 21 ng/ml; p=0,06 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solo seguimiento de un año. - Muestra pequeña - No se precisa el criterio de recurrencia de sibilantes - Escaso número de controles: casos/controles 3/1 - Estudio de RANTES y ECP: amplia dispersión de datos, No hay relación entre gravedad y niveles - Estudio restringido a bronquiolitis por VRS - No se puede establecer relación de causa <p>Importancia Clínica: evidencia indirecta escasa sobre riesgo de sibilantes postbronquiolitis por VRS. Posible asociación entre niveles de RANTES y sibilantes recurrentes.</p> <p>Conflictos de intereses: No consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Cifuentes ²²² 2003 Chile	- Cohortes 2/5 (a,e)	CI: 138 pacientes <2 años con BA (1º episodio de sibilantes) atendidos en servicio de urgencias entre 1 mayo 1999 a 31 Agosto 2000 (42 pacientes excluidos): 96 pacientes se realizó el estudio: 44 VRS + y 52 VRS- CE. Edad gestacional <36, peso al nacer <2500gr, enfermedad pulmonar crónica, uso previo de bronco-dilatadores o esteroides, no contacto telefónico, vivienda fuera de Santiago de Chile	Variables evaluadas: - Edad, sexo, día del diagnóstico, resultado test VRS (Directigen), requirió ingreso, fumadores en la familia, asistencia guardería, edad materna, lactancia materna, estudios maternos, nº de hermanos, nº habitantes en el domicilio, historia personal o materna de alergia, historia materna de asma Criterio de evaluación: - Frecuencia de episodios de sibilantes diagnosticados por un médico al año siguiente (visitas ambulatorias o seguimiento telefónico)	No se realizó el seguimiento durante un año en 8 VRS+ y 11 VRS Ingresaron por BA 61% de los VRS+ vs 34% de los VRS- Riesgo de sibilantes recurrentes al año postbronquiolitis: - La media de episodios recurrentes fue en los: VRS+ 3,36 episodios/niño/año y en los VRS- 2,34 (p=0,06) - Entre los VRS+ ingresados vs no ingresados: 4,18 episodios/niño/año vs 2,07 (p=0,008) - Entre los VRS- ingresados vs no ingresados: 2,79 episodios/niño/año vs 2,11 (no significativo) - En los VRS- se incrementa el riesgo en sexo masculino, nº de hermanos y asistencia a guardería Factores de riesgo de sibilantes recurrentes. Regresión de Cox - VRS+ vs VRS-: RRa 1,41 (1,03 a 1,93) p= 0,03 - Asma materno: RRa 0,53 (0,33 a 0,85) p=0,007 - Antecedentes personales de rinitis alérgica: RRa 1,46 (0,99 a 2,15) p=0,05	Limitaciones: - Solo seguimiento de 1º año de vida - Muestra escasa, pérdida de 20% en 1 año - No es estudio ciego - No se estiman medidas cualitativas de riesgo - Las diferencias de frecuencia en el grupo VRS- podría no ser significativa por potencia escasa Importancia Clínica: Evidencia indirecta de la existencia de mayor riesgo de sibilancias recurrentes en los lactantes con BA VRS+ que precisaron ingreso. El ingreso podría ser un indicador de predisposición a sibilantes previa. Conflictos de intereses: No consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Ehlenfield ²²³ 2000 USA	Cohortes retrospectivo 1/5 (a)	CI: 104 BA (sibilancias en estación del VRS) por VRS (IFD) de 2 a 18 meses de edad con ingreso en otoño-invierno 1991-1992: se incluyen 43 que responden CE: <2 meses de edad, inmunodeficiencia, DBP, FQP, cardiopatía y tratamiento con corticoides	Variables evaluadas: - Eosinofilia total durante el ingreso - Datos basales: edad, sexo, exposición tabaco y asma familiar. - Revisión a los 7 años por encuesta telefónica: sibilancias, exposición a tabaco y asma familiar. Criterio de evaluación: - Sibilancias recurrentes a los 7 años: transitorias (curan antes de los 4 años), persistentes (presentes en último año)	104 pacientes identificados, 43 respuestas a los 7 años (41,3%). Riesgo de sibilantes recurrentes a los 7 años: - Sibilantes transitorios 5/43 (11,6%) - Sibilantes persistentes 15/43 (34,8%) Factores de riesgo de sibilantes recurrentes a los 7 años: - Eosinofilia en el momento de la BA: sin sibilancias (23) 21,7% eosinofilia; con sibilancias transitorias (5), 40% eosinofilia; con sibilancias persistentes (15) 60% eosinofilia - Comparación riesgo de sibilantes persistentes en presencia vs ausencia de eosinofilia: 9/16 (56%) vs 6/27 (22%); OR: 4,5 (1,2 a 17,2); p=0,045 - No se encuentra asociación con la exposición a tabaco o el asma familiar Capacidad predictiva de la eosinofilia: - Se: 60% (36% a 80%), Es: 75% (57% a 87%), VPP: 56% (33% a 77%), VNP: 78% (59% a 89%)	Limitaciones: - Casos identificados a través de registros microbiológicos de VRS. No hay grupo control, hay un número elevado de pérdidas en el seguimiento - Diagnóstico de sibilancias persistentes por entrevista telefónica a familiares. - No ajuste de resultados por otras variables de confusión. No se aportan los IC de los datos. - Tamaño muestral pequeño. La ausencia de asociación con el tabaco o el asma familiar puede deberse al escaso tamaño muestral - No hay ningún seguimiento hasta los 7 años Importancia Clínica: escasa evidencia indirecta del riesgo de sibilantes persistentes tras bronquiolitis. Estimaciones probablemente sesgadas. Probable asociación entre eosinofilia y sibilantes persistentes, con escasa capacidad predictiva, pendiente de confirmar. Conflictos de intereses: no constan
Elphick ²²⁴ Reino Unido 2007	Cohortes 1/5 (a)	CI. Cohorte expuesta: 37 (de 56 elegibles) <1 año con ingreso por bronquiolitis (28) o sibilancias (9) por VRS - Cohorte control: 77 controles (de 94) neonatales, por fecha nacimiento, etnia y código postal CE enfermedad respiratoria o cardiaca previa	Variables evaluadas: - Cuestionario validado a los 3 años de edad sobre uso servicios sanitarios, limitación de actividad y empleo de tratamiento médico. - Atopia familiar, exposición a tabaco - Pruebas cutáneas (PC), Ig E total y específica Criterio de evaluación: - Sibilantes recurrentes a los 3 años: síntomas respiratorios los 6 meses previos. Consumo de broncodilatadores	Pérdidas en seguimiento por grupos: 19 casos (14/28 BA y 5/14 Sibilantes por VRS) y 17 controles Riesgo de uso de medicación en últimos 6 meses; Grupo con bronquiolitis por VRS vs control: - Uso de β_2 inhalado 11% vs 6%; OR 1,7 (0,4 a 7,8) - Uso de corticoides inhalados: 4% vs 4%; OR 0,9 (0,09 a 9,1) - Visitas médico: Una 14% vs 16%; OR 0,7 (0,2 a 2,5); Dos o más: 11% vs 5%; OR 2,1 (0,5 a 2,1) Grupo con sibilantes por VRS vs control: - Uso de β_2 inhalado 44% vs 6%; OR 8,6 (1,6 a 47) - Uso de corticoides inhalados: 33% vs 4%; OR 8,7 (1,4 a 54) - Visitas médico: Una 11% vs 16%; OR 0,9 (0,09 a 8,8); Dos o más: 56% vs 5%; OR 10,8 (1,9 a 60) Riesgo de atopia es similar entre los grupos	Limitaciones: - Tamaño de los subgrupos no permite valorar diferencias. - Valoración no ciega - Más de 20% pérdidas en los casos. - No se detalla el ajuste multivariante. - Analizan más el consumo de medicamentos y número de consultas (no detallado motivos) que los síntomas - Análisis restringido a IRA por VRS Importancia Clínica: escasa evidencia indirecta con alto riesgo de sesgos, de asociación entre sibilantes por VRS, pero no bronquiolitis, y mayor uso de medicación para el asma a los 7 años. Conflictos de intereses: no se describen.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Fjaerli ²²⁵ 2005 Holanda	Cohortes retrospectivo 2/5 (a,b)	Caso: Cohorte expuesta: 57 lactantes ingresados por BA (de 109 elegibles), en epidemias de 1993-1994; 35 VRS+ y 22 VRS- (Abbott testpack e IFD) - Cohorte control: 64 escolares, por edad sin ingreso respiratorio en primer año CE <37 semanas de gestación, falta o discordancia de resultado microbiológico y cambio de residencia.	Variables evaluadas: - Cuestionario estructurado al ingreso: datos de ingresos, atopia familiar diagnóstico médico, tabaquismo familiar, hermanos < 6 a, ingresos por asma, uso de medicamentos, etiología. - A los 7 años: revisión clínica y función pulmonar basal y tras β 2 Criterio de evaluación: - Asma o sibilantes recurrentes (dificultad respiratoria con sibilancias espiratorias), función pulmonar a los 7 años de edad.	Síntomas de IRA baja antes del ingreso por bronquiolitis en el 43% de los casos VRS+ vs 32% de los VRS- Mayor frecuencia de atopia familiar y menor peso al nacer en casos que en controles. Riesgo de asma/sibilantes recurrentes a los 7 años: Cohorte expuesta vs control - \geq 3 episodios de sibilancias: 51% vs 14%; OR: 6,3 (2,6 a 15,2) - Asma diagnosticado por médico: 54% vs 8%; OR: 14,1 (4,9 a 40,3) - Tratamiento de asma: 35% vs 8%; OR: 6,4 (2,2 a 18,5) Función pulmonar a los 7 años (IC 95% de la diferencia de medias); Cohorte expuesta vs control: - FVC tras β 2: 1,69 vs 1,81 (0,004 a 0,22) - FEV1 antes β 2: 1,50 vs 1,64 (0,05 a 0,23) - FEV1 tras β 2: 1,59 vs 1,70 (0,03 a 0,20)	Limitaciones: - Alto porcentaje de síntomas de IRA baja previa en casos VRS+ y VRS- - No se ajustan resultados por otros factores de confusión. Diferencias en casos y controles en antecedentes familiares de atopia. - Subgrupos de pequeño tamaño. - La selección de los controles no fue aleatoria - Excesivo tiempo de seguimiento sin controlar Importancia Clínica: Evidencia indirecta escasa del mayor riesgo de asma o sibilancias recurrentes con alteración de la función pulmonar en niños con ingresos previos por bronquiolitis. La muestra podría no ser representativa del conjunto de bronquiolitis por alta porcentaje de síntomas de IRA baja previos. Conflictos de intereses: no se describen.
García-García ²²⁶ 2007 España	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,e)	CI: Cohorte expuesta: <2 años ingresados por BA (McConnochie) por VRS (32) o metapeumovirus (MPV; 23), entre Oct 2000 a Jun 2005 - Cohorte control: muestra aleatoria de ingresos por enteritis por rotavirus (30) CE: asma o sibilancias previos al ingreso, coinfecciones en los casos.	Variables evaluadas: - Cuestionario: diagnóstico médico asma, rinitis o DA en paciente o familiares primer grado, alergia alimentaria, uso de medic asma, mascotas y tabaco - En oct-nov 2005 (3-5 años de edad) contacto telefónico a padres y médicos de AP \pm revisión clínica con pruebas cutáneas Criterio de evaluación: - Asma a los 3-5 años de vida (\geq 3 episodios de sibilancias con diagnóstico médico), Sibilancias recurrentes (asma o 1-2 episodios de sibilantes con diagnóstico médico)	En el grupo de bronquiolitis la frecuencia basal de prematuridad, atopia en hermanos, tabaquismo materno y presencia de mascotas en la casa fueron superiores al grupo control. Riesgo de asma/sibilantes recurrentes a los 3-5 años: cohortes MPVh vs VRS vs control: - Sibilantes recurrentes: 20 (87%) vs 24 (75%) vs 12 (40%); p=0,001 - Asma: 16 (69,6%) vs 20 (62,5%) vs 4 (13,3%); p<0,001 Factores de riesgo de asma a los 3-5 años; Análisis multivariante: - Bronquiolitis MPVh: ORa 15,9 (3,6 a 70,5) - Bronquiolitis VRS : ORa 10,1(2,5 a 40,1) - Rinitis alérgica: ORa 4,9 (1,2 a 19, 9) - Prematuridad: ORa 0,99 (0,3 a 3,8) - Hermanos con atopia: ORa 2,87 (0,8 a 9,7) - Tabaquismo materno: ORa 1,0 (0,4 a 3,3)	Limitaciones: - Diferencias basales en factores relacionados con el riesgo. Tamaño muestral pequeño. - Los criterios de exclusión no fueron explícitos; no excluyen enf pulmonar previa - Estudio retrospectivo y no ciego. No sirve para establecer relaciones de causa-efecto - No analizan otros virus (rinovirus) y excluyen coinfecciones - El escaso tamaño muestral no permite controlar todas las variables con importancia clínica - Alto riesgo de asma/sibilantes recurrentes, probable sesgo de selección (no se describen pérdidas) Importancia Clínica: Evidencia indirecta del riesgo de asma/sibilantes recurrentes en pacientes con antecedente de bronquiolitis por HMPV o VRS Conflictos de intereses. No se describen.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Goetghebuert ²²⁷ 2004 Reino Unido	Cohortes retrospectivo 1/5 (c) Casos y controles 2/5 (a,d)	CI: 134 lactantes <1 año ingresados por bronquiolitis por VRS entre 1992 y 1998. Casos: BA con sibilancias posteriores: 88 (42 no en último año) Controles: BA sin sibilancias posteriores (46) y 706 niños nacidos en el mismo hospital CE No constan	Variables evaluadas: - Estudios de casos y controles: frecuencia alelo IL8-251A (muestras de controles sin BA de sangre de cordón) - A los 6 años: cuestionario de asma (diagnóstico médico) o presencia de síntomas relacionados en los últimos 12 meses Criterio de evaluación: - Sibilancias post-bronquiolitis hasta los 6 años; Sibilancias actuales (en el último año)	Pérdidas en seguimiento por grupos: 18 no contestaron la encuesta y 12 no se pudo contactar. Riesgo de sibilantes a los 6 años: - 88 casos 65,6%; 46 en el último año (34,3%) Factores de riesgo de sibilantes: - Alelo IL8-251A es más frecuente en el grupo de BA con sibilantes vs no sibilantes: OR: 1,86 (1,1 a 3,1), p=0,018 - Alelo IL8-251A es más frecuente en el grupo de BA con sibilantes vs controles de sangre de cordón: OR ajustada por prematuridad, edad, sexo; atopia y bronquitis en la madre y tabaquismo en los padres: ORa 2,2 (0,9 a 5,7)	Limitaciones: - Definición de sibilancias establecida por cuestionario. No se detalla características ni frecuencia de los sibilantes. - No es estudio ciego - Los controles utilizados no permiten estimar el riesgo de sibilantes posteriores. No se describen sus características, a pesar de que parecen emplearse para medidas ajustadas. Importancia Clínica: Evidencia indirecta de que el alelo IL8-251A podría relacionarse con una mayor incidencia de sibilancias (sin especificar frecuencia) en lactantes ingresados por BA por VRS. En el análisis con controles poblacionales no muestra asociación significativa. Conflictos de intereses: No constan
Gómez ²²⁸ 2004 España	Cohortes retrospectivo 1/5 (a)	CI: Cohorte expuesta: 71 adultos (19-24 años) con antecedente de ingreso por bronquiolitis viral en primer año (McConnochie) entre 1973 y 1978 (73% de la cohorte original) - Cohorte control: 32 adultos: voluntarios sin la exposición CE: No constan	Variables evaluadas: - Historia clínica, tabaquismo, espirometría forzada, test metacolina y pruebas cutáneas Criterio de evaluación: - Asma o sibilantes con diagnóstico médico a los 19-24 años (10 años previos) o hiperreactividad bronquial con sibilancias en el último año. Periodo de valoración en los últimos 10 años.	Pérdidas en seguimiento por grupos: de la cohorte de bronquiolitis, 9 casos no participaron y 17 no se localizaron, participación de 71 (73%). Riesgo de asma a los 19-24 años: Cohorte expuesta vs control - Asma: 25,3% vs 6,2%; OR 5,9 (1,1 a 23,47); p < 0,05 - Sibilantes: 28,1% vs 9,3% Función pulmonar: Cohorte expuesta vs control - PEFr (tasa de pico expiratorio de flujo) mL/s: Medias 7,004 (DE 2,317) vs 7,946 (DE 1,484); p=0,02 - Las diferencias entre el resto de parámetros de la espirometría, las p cutáneas y la metacolina no fueron significativas	Limitaciones: - Pérdidas importantes de la cohorte original - Hubo diferencias basales relevantes, aunque no significativas, entre los casos y controles: más varones, menos estudiantes y más fumadores en los primeros. - Sesgo de selección en los controles: estudiantes voluntarios. - No se considera la frecuencia de episodios de sibilantes ni su temporalidad - No se controlan covariables de interés. - El test de metacolina sólo se hizo en 43 sujetos. - No hay control en el seguimiento tan prolongado Importancia Clínica: evidencia indirecta escasa y con alto riesgo de sesgos de asociación entre antecedente de bronquiolitis y sibilantes antes de los 19-24 años Conflictos de intereses: no se describen.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Hyvarinen ²²⁹ 2005 Finlandia	Cohortes 2/5 (a,d)	CI: 127 niños < 2 años ingresados por bronquiolitis o neumonía entre 1981-1982 No hay cohorte de control CE: no constan	Variables evaluadas: - VRS en ingreso (Ag) - Historia de asma familiar - A los 2 años: eosinofilia, IgE e historia de sibilantes (≥2 episodios), dermatitis Criterio de evaluación: - A los 13,5-16 años (1995) cuestionario por correo sobre síntomas de asma (sibilantes, medicación), rinitis, conjuntivitis - Criterios de asma: en el último año episodios de sibilantes agudos tratados en hospital o centro de salud, o tratamiento antiinflamatorio (Asma I) y/o broncodilatadores en casa (Asma II)	Cuestionarios contestados 98/127 (77%); 65/81 bronquiolitis (80%) y 33/46 neumonías (72%); 36 VRS+ y 62 VRS- Riesgo de asma: - Asma I: 13% (bronquiolitis 14%; neumonías 12%; p=0,81); Asma II: 20% (bronquiolitis 23%; neumonías 15%; p=0,43) Factores de riesgo de asma: OR ajustados por edad, sexo y diagnóstico en el ingreso (neumonía o bronquiolitis) - VRS+ vs VRS-: Asma I: 8% vs 16%; OR 0,47(0,11 a 1,99); Asma II: 17% vs 23%; OR 0,79 (0,25 a 2,49) - Asma parental; Asma I: OR 0,97 (0,09 a 10,13); Asma II: OR 1,50 (0,23 a 9,44) - Sibilantes repetidos a los 2 años; Asma I: OR 2,59 (0,53 a 12,47); Asma II: OR 4,21 (1,06 a 16,69) - Dermatitis atópica al 0,5-1 año; Asma I: OR 4,41 (1,11 a 17,54); Asma II: OR 2,66 (0,86 a 8,20); - Eosinofilia a los 0,5-1 año: Asma I: OR 12,15 (0,79 a 186,58); Asma II: OR 11,45 (1,24 a 105,49) - No diferencias según dermatitis atópica a los 1,5-2 años, IgE elevada al 0,5-2 años; ni eosinofilia a los 1,5-2 años. - Rinitis alérgica a los 13,5-16 años: Asma I OR 28,80 (3,55 a 233,46); Asma II: OR 16,43 (62,03 a 2,917)	Limitaciones - No refieren los criterios clínicos de bronquiolitis - Tamaño muestral escaso; escasa precisión de varias estimaciones - No se consideran algunas variables importantes (tabaco, guardería, nivel social) - El ajuste multivariante sólo controla edad, sexo y diagnóstico en el ingreso (neumonía o bronquiolitis) - No hay cohorte de control Importancia Clínica: el riesgo de asma en adolescencia es mayor en los que han tenido sibilantes recurrentes o eosinofilia a los 2 años, o asocian rinitis alérgica. No obstante, las estimaciones son muy imprecisas. Conflictos de intereses: no constan
Hyvarinen ²³⁰ 2007 Finlandia	Cohortes 2/5 (a,d)	CI: 100 niños < 2 años ingresados por IRA con sibilantes y dificultad respiratoria entre 1992-1993 No hay cohorte de control CE: no constan	Variables evaluadas: - En el ingreso: Estudio viral (Ag, anticuerpos seriados de VRS, adenovirus, influenza, parainfluenza; en 81 PCR de rinovirus, enterovirus y coronavirus; en 61 PCR de VRS); eosinofilia, IgE total y específicas - Historia de asma, atopia o tabaco familiar Criterio de evaluación: - A los 10,9 y 13,7 años visita (2004) con cuestionario de síntomas y tratamiento de asma, función pulmonar, test de ejercicio y metacolina - Criterios de asma: uso de antiinflamatorios, o bien sibilantes recurrente + test de ejercicio positivo	Seguimiento en 2004: 81 niños (19 pérdidas; sin diferencias en factores de riesgo con el resto); edad entre 10,9 y 13,7 años (mediana 12,3); 25 habían tenido bronquiolitis por VRS y 19 por rinovirus Riesgo de asma: - Asma 32/81 casos (40%): 29 con antiinflamatorios y 16 con test de ejercicio positivo. - Test ejercicio + en 21 (26%); Test metacolina + en 40 (58%) Función pulmonar (media de % predicho): - FVC 97,79 (95,04 a 100,55); FEV1 92,23 (89,35 a 95,12); FEV1/FVC 94,55 (92,67 a 96,43); MEF ₅₀ 81,43 (77,20 a 85,67) - Diferencias entre casos por VRS del resto: FVC 93,65 vs 99,57 (p=0,009); FEV1/FVC 98,35 vs 92,91 (p=0,033) Factores de riesgo de hiperreactividad bronquial. OR ajustado por edad - Test de ejercicio: IgE específica a neuroalergenos OR 12,58 (2,30 a 68,77); Tabaco materno en la gestación OR 4,58 (1,28 a 16,39) - Test de metacolina; Dermatitis atópica de lactante: OR 3,48 (1,09 a 11,10)	Limitaciones - No refieren los criterios clínicos de bronquiolitis - Tamaño muestral escaso; escasa precisión de varias estimaciones - No se consideran algunas variables importantes (guardería, nivel social) - El ajuste multivariante sólo controla edad. Las diferencias de función pulmonar podrían deberse a diferencias clínicas entre casos con o sin VRS - No hay cohorte de control Importancia Clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de asma e hiperreactividad bronquial en adolescencia en los que han tenido ingreso por IRA con dificultad respiratoria de lactante. Diferencias de función pulmonar de los casos con o sin VRS. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Juntti ²³¹ 2003 Finlandia	Cohortes 3/5 (a,c,d)	CI: Cohorte expuesta (76) ingresados por infección por VRS (EIA) en primer año de vida entre 1991-1994 CE: prematuros, VM neonatal, cardiopatía, anomalía cromosómica o enf. neurológica	Variables evaluadas: Cuestionario ISAAC + guardería, lactancia, hermanos, otitis, alergia alimentaria, historia familiar de atopia o asma (con diagnóstico médico), mascotas y tabaco Criterio de evaluación: Revisión a los 6-10 años (2000-2001) en consulta o por teléfono (32%): cuestionario síntomas (asma, sibilantes, síntomas nasales, eczema, tos seca nocturna sin IRA), función pulmonar, prick y RAST (en los vistos en consulta)	Comparación de niños con y sin ingreso por VRS: - Sibilantes cualquier momento 62% vs 48%; OR 1,76 (0,92 a 3,36) - Sibilantes últimos 12 meses 22% vs 24%; OR 0,93 (0,44 a 1,98) - Asma cualquier momento 26% vs 16%; OR 1,91 (0,86 a 4,24) - Asma antes de los 3 años 14,4% vs 1,3%; OR 13,44 (1,45 a 124) - Prick positivo (epitelios, polen o alimentos) 8% vs 43%; OR 0,11 (0,04 a 0,36) - IgE elevado 22% vs 43%; OR 0,36 (0,15 a 0,86) - Atopia familiar 43% vs 20%; OR 2,99 (1,45 a 6,21) - Asma en hermano 36% vs 13%; OR 3,89 (1,66 a 9,12) - No diferencias en espirometría No se ha calculado riesgo de sibilantes o asma ajustando por covariables, sólo se presenta análisis de regresión logística de asociación entre ingreso por infección VRS y prick positivos (ORa 0,60; 0,42 a 0,87) y duración de lactancia materna en meses (ORa 0,89; 0,80 a 0,99)	Limitaciones - Falta información sobre las características clínicas de las infecciones por VRS (primer episodio o sucesivo, síntomas de bronquiolitis, gravedad, etc.) - Valoración de efecto no ciega - No se detallan los métodos de ajuste multivariante - No se calculan riesgos ajustados Importancia Clínica: evidencia indirecta de la asociación entre ingreso por infección por VRS (no asumible por bronquiolitis) y mayor riesgo de sibilantes asma precoz pero no tardía y menor riesgo de alergia IgE mediada Conflictos de intereses: no constan.
Kneyber ²³² 2000 Holanda	Revisión sistemática 3/5 (a,c,e)	CI: Estudios que incluyan niños <12 meses ingresados por bronquiolitis por VRS (confirmada) y un grupo control Búsqueda en Medline 1978 a 1998 (VRS, bronchiolitis, wheezing, recurrent wheezing, asthma, atopy, bronchial hyperreactivity, follow-up and long-term effects) Revisión de citas	Variables evaluadas y Criterios de evaluación: - Edad de seguimiento - Historia familiar de asma y/o atopia - Sibilantes (pitidos en el pecho). Recurrentes: ≥3 episodios comprobados por médico o uso de broncodilatadores en año previo. - Atopia: rinitis alérgica y/o urticaria y/o rash en respuesta a alimentos, neuroalergenos o medicaciones, y/o IgE elevada - Prick test	30 estudios identificados: 4 cumplían todos los criterios, 4 carecían de grupo control; 2 estudios incluían casos sin VRS, pero realizaban un análisis del subgrupo con VRS. Se analizan 10 estudios con 618 casos y 582 controles; seguimientos entre 2 y 10 años. Riesgo de sibilantes (casos vs controles): 4 estudios - Hasta los 5 años: 36/89 (40,4%) vs 19/166 (11,4%); OR 3,8 (1,6 a 9,3; p < 0,001). - A los 5-10 años: 37/165 (22,4%) vs 15/146 (10,3%); OR 2,3 (1,2 a 4,5; p=0,004) Riesgo de sibilantes recurrentes (casos vs controles): 4 estudios - Hasta los 5 años: 42/117 (35,9%) vs 10/163 (6,1%); OR 5,5 (2,4 a 12,6; p<0,001). - A los 5-10 años: 14/230 (6,1%) vs 10/321 (3,1%); OR 2,4 (0,7 a 8,4) Riesgo de atopia personal (casos vs controles): 31/112 vs 40/239; OR 0,7 (0,4 a 1,1) Riesgo de atopia familiar: 100/593 vs 118/517; OR 0,9 (0,6 a 1,2) No se analizó el Prick test por existir heterogeneidad significativa	Limitaciones: - No se detallan los resultados de las búsquedas. Búsqueda no exhaustiva - No se describe la clínica de las series de casos. NO se analiza el criterio diagnóstico de bronquiolitis. - Se ignoran las bronquiolitis sin VRS - No se consideran medidas ajustadas de riesgo de los estudios analizados - No se realiza análisis de la calidad metodológica de los estudios. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el mayor riesgo de sibilantes y sibilantes recurrentes en los niños con antecedente de ingreso por bronquiolitis por VRS. Las estimaciones podrían estar sesgadas. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Korppi ²³³ 2004 Finlandia	Cohortes 4/5 (a,b,d,e)	CI: Cohorte expuesta: 51 niños ≤23 meses ingresados por bronquiolitis (32) o neumonía (19) por VRS (antígeno o anticuerpos) entre 1981-1982 en Hospital Universitario de Kuopio. Cohorte de control: 45 niños emparejados por edad y sexo, de familias no atópicas CE: casos VRS- (76)	Variables evaluadas: - Diagnóstico, espirometría basal (1981-1982) mediante neumotacografía Criterio de evaluación: - A los 18-20 años años visita (2000) con examen clínico, cuestionario de síntomas y tratamiento de asma en año previo, función pulmonar, test de ejercicio, metacolina, monitorización de PEF 2 semanas y Prick test - Criterios de asma: diagnóstico médico ± sibilantes o tos prolongada. Actual: uso de antiinflamatorios, o bien sibilantes + PEF alterado	Respondieron al seguimiento 36 (71%) casos, 22 bronquiolitis y 14 neumonías: no se identificaron diferencias significativas entre ambos grupos. Riesgo de asma - Con diagnóstico médico: 6/36 (17%) vs 5/45 (11%); ORa 1,40 (0,36 a 5,35) ; de ellos con medicación antiinflamatoria 0 y 2 respectivamente. - Asma previo con sibilantes o tos persistente en 12 meses previos: 8/36 (22%) vs 5/45 (11%); ORa 2,09 (0,58 a 7,61) Riesgo de hiperreactividad bronquial (test de metacolina PD20<4,900) 16 (45%) vs 14 (32%); ORa 1,76 (0,68 a 4,52) Riesgo de función pulmonar alterada (al menos algún parámetro alterado) en cohortes expuesta y control (ORa ajustado por atopia): 16 (44%) vs 31% (1,60 a 17,35) - FVC (%): 109 (100 a 111) vs 108 (105 a 112); p=0,92 - FEV1 (%) 100 (95 a 105) vs 104 (100 a 108); p=0,17 - FEV%: 92 (90 a 95) vs 96 (94 a 98); p=0,044; 34% de los casos FEV%<88% vs 11% de controles (p=0,015)	Limitaciones: - Altas pérdidas en el seguimiento - Estudios de función pulmonar incompletos - No se detallan los métodos de los ajustes multivariantes (sólo ajustado por presencia de atopia). - Diferencias de función pulmonar de escasa relevancia clínica - Se excluye los casos VRS- - En los controles se han excluido familias atópicas Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la asociación de antecedente de IRA baja por VRS y función pulmonar alterada a los 18-20 años. Dudas sobre la significación clínica y la precisión de las estimaciones. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Kotaniemi-Syrjanen ²³⁴ 2002 Kotaniemi-Syrjanen ¹⁰² 2005 Finlandia	Cohortes 3/5 (a,d,e)	CI: Cohorte expuesta: 100 niños 1-23 meses ingresados por sibilantes (87% primer episodio) entre 1991-1992 en Hospital Universitario de Kuopio. Cohorte de control: no hay CE: no constan	VARIABLES EVALUADAS: - Edad al ingreso, dermatitis atópica, asma o atopia familiar, tabaquismo en gestación, tabaquismo entorno, mascotas, eosinofilia, IgE total - En ingreso inicial: VRS, adenovirus, influenza, parainfluenza (IFD, Ac en suero); en 2002 análisis diferidos parciales con RT-PCR para VRS - En 90, 77 y 72 casos sueros a las 6 sem, 1 y 3 años del ingreso para Ac IgG frente a VRS CRITERIO DE EVALUACIÓN: - A los 7,1 años (1999) cuestionario de síntomas y tratamiento de asma en año previo, rinitis, conjuntivitis, dermatitis, función pulmonar, test de ejercicio y Prick test (en 77 casos) - Criterios de asma: en 12 meses previos uso de antiinflamatorios, o bien ≥2 episodios de sibilantes o tos prolongada (4 sem) sin infección + test de ejercicio alterado	VRS inicial positivo en 25/100 casos. Cumplieron seguimiento en 1999: 82/100 casos (no diferencias basales con no seguidos; datos no mostrados) Riesgo de asma: - 33/82 casos (40%): 18 tomaban cromonas y 12 corticoides inhalados; 25 (83%) tenían episodios de sibilantes o tos prolongada; en 8 casos (27%) el test de ejercicio fue positivo Factores de riesgo de asma a los 7,1 años: OR ajustadas por edad y sexo - No se observa asociación con historia familiar o materna de asma o atopia, exposición a tabaco en gestación o infancia, mascotas - Episodios precoces de sibilantes (tras el ingreso) OR 4,29 (1,02 a 17,99) - Dermatitis atópica: OR 4,11 (1,42 a 11,84) - IgE total >60 kU/l OR 3,41 (1,03 a 11,33) - Eosinofilia: OR 7,02 (2,26 a 21,79) - Etiología VRS: Considerando sólo estudio inicial: OR 0,23 (0,06 a 0,93); Considerando además RT-PCR diferida: OR 0,22 (0,07 a 0,72) - Prick test positivo (alimentos o inhalantes): OR 5,22 (1,79 a 15,22) - Rinitis alérgica: OR 10,25 (3,60 a 29,22) - Edad de seroconversión (anticuerpos frente a VRS); % asma: 1-5 meses (1/5) 4%; 6-11 m (2/10) 8%; 12-23 m (12/23) 48%; >24 m (10/21) 40%; No asociación significativa. Validez de la RT-PCR (61 casos) frente a IFD o Ac: - Se 83,3% (55,2% a 95,3%); Es 91,8% (80,8% a 96,8%); CP+ 10,21 (3,86 a 27,00); CP- 0,18 (0,05 a 0,65); Ppre 19,7%	Limitaciones: - Valoración no ciega de los resultados - Potencia insuficiente para valorar algunos factores de riesgo - No se detalla el ajuste multivariante; sólo ajustado por edad y sexo; no se tienen en cuenta otras variables de riesgo - Estudio de PCR de VRS sobre muestras conservadas y sólo en 61/100. El patrón de referencia es insuficiente. - No se describen los ingresos iniciales; un 13% no son primeros episodios. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la asociación en niños con antecedente de ingreso por sibilantes entre eosinofilia inicial, rinitis, dermatitis atópica, IgE elevada, Prick test positivo o etiología no VRS y asma a los 7,1 años. Estimaciones de validez de RT-PCR no aplicables. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Larouch ²³⁵ 2000 Canadá	Cohorte retrospectivo 2/5 (a,d)	<p>CI: Cohorte expuesta: 42 sujetos entre 17 y 35 años con antecedente de ingreso por bronquiolitis (criterios clínicos) en los 18 primeros meses de vida</p> <p>Cohorte Control: 42 sujetos sin ingreso por bronquiolitis emparejados por edad y sexo (Revisión de registros hospitalarios)</p> <p>CE: sujetos que mejoraron con broncodilatadores en el ingreso (por posible asma); enfermedades respiratorias distintas de asma</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cuestionario sobre estado de salud, síntomas respiratorios, historia personal o familiar de asma, exposición a alérgenos o irritantes ambientales y tabaco - Prick test completo - Espirometría y test de metacolina; IgE total, eosinofilia y RX tórax <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asma (criterios de la American Thoracic Society) - Hiperreactividad bronquial: test de metacolina PC₂₀<8 mg/ml 	<p>Comparación entre cohortes: No diferencia en edad o historia de atopia, pero sí en historia familiar de atopia (28/42 vs 17/42; p=0,02), fumadores actuales (21/42 vs 10/42; p=0,02); historia familiar de asma (18/42 vs 7/42; p=0,009)</p> <p>Riesgo de asma (cohortes expuesta vs control)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de asma por un médico: 16/42 (38%) vs 5/42 (12%); RR 3,20 (1,29 a 7,94) - Uso de broncodilatadores actual: 26% vs 7%; RR 3,67 (1,10 a 12,21) - Uso de esteroides inhalados: 12% vs 0% <p>Hiperreactividad bronquial (cohortes expuesta vs control): 62% vs 29%; RR: 2,17 (1,27 a 3,70)</p> <p>Función pulmonar (cohortes expuesta vs control):</p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV1/FVC mean (% predicho) (DE) 80 (1) vs 87 (1) p<0,0001 - Otros parámetros no diferencia. 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte retrospectiva - Se han excluidos casos que respondían a broncodilatadores, asumiendo que no eran bronquiolitis. - No se detallan las características de los casos iniciales ni de la sistemática de selección de controles - No se presentan estimaciones ajustadas de riesgos, habiendo diferencias entre grupos a controlar. Sólo se realiza una regresión logística no detallada para el análisis de la hiperreactividad bronquial. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de asma e hiperreactividad bronquial en sujetos con antecedente de ingreso por bronquiolitis en la primera infancia. Estimaciones no generalizables por no control de covariables.</p> <p>Conflictos de intereses: no constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Martínez ²³⁶ 1995 USA	Cohortes 4/5 (a,b,d,e)	<p>CI: 1246 de la cohorte de Tucson de recién nacidos normales (78% de la población) de mayo 1980 a octubre 1984 con seguimiento hasta los 3 años y a los 6 años</p> <p>CE: Oxigenoterapia y/o VM >6 horas tras nacer, anomalías congénitas mayores, anomalía congénita torácica o pulmonar, cardiopatía, enfermedad sistémica grave.</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al nacimiento: historia familiar de enfermedades respiratorias, hermanos, mascotas, tabaquismo y educación; IgE en sangre de cordón (n=750) - Visita en consulta hasta los 3 años si síntomas de IRA baja (n=888); Función pulmonar <6 meses (n=125); IgE a 9 meses (n=672); Cuestionario de sibilantes al 2º año de vida (N=800) - Cuestionario sobre sibilantes a los 6 años (n=1024); IgE (n=460); Función pulmonar (n=526); Prick test (n=629) <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IRA baja con sibilantes <3 años y/o sibilantes a los 6 años (al menos 1 episodio último año); clasificados como: precoces transitorios (<3 años), persistentes (<3 y 6 años) tardíos (6 años) 	<p>Completan el seguimiento hasta los 3 años y el cuestionario a los 6 años 826; No diferencias con los no seguidos (420) salvo que son de mayor nivel social y más frecuencia de tabaquismo.</p> <p>Riesgo de sibilantes precoces transitorios, tardíos y persistentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sibilantes precoces transitorios 164 (19,9%) - Sibilantes de inicio tardío 124 (15%) - Sibilantes persistentes 113 (13,7%) - De los 277 con sibilantes <3 años: 40,8% tuvieron sibilantes a los 6 años. <p>Factores de riesgo de sibilantes persistentes (OR ajustados):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eczema OR 2,4 (1,3 a 4,6); Rinitis OR 2,0 (1,2 a 3,2); Asma materno OR 4,1 (2,1 a 7,9); Etnia hispana OR 3,0 (1,6 a 5,5); Sexo masculino OR 1,9 (1,2 a 3,0); Madre fumadora OR 2,3 (1,2 a 4,4) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A pesar de la amplitud de la cohorte, existe un amplio porcentaje de pérdidas. - No se realiza un análisis diferenciado del riesgo vinculado a la aparición de una primera IRA baja o bronquiolitis. - No se dan detalles de los ajustes multivariantes <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la evolución natural de las sibilancias en la primera infancia. Este estudio no permite estimar el riesgo vinculado a una primera IRA baja o bronquiolitis (analizado en otros trabajos).</p> <p>Conflictos de intereses: no constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Mok ²³⁷ 1982 Reino Unido	Cohortes 2/5 (a, d)	CI: Cohorte expuesta: 200 (de 376) ingresados <1 año por bronquitis, bronquiolitis o neumonía (100 con y 100 sin VRS; emparejados por edad y año) entre 1971-1974 Cohorte control: 200 escolares emparejados por edad, sexo y talla, que no hubieran tenido enfermedad respiratoria con ingreso.	Variables evaluadas: - Sexo, edad, peso, talla, edad gestacional, peso al nacer, lactancia materna, clase social, hermanos, calefacción, habitación, tabaco materno o paterno, edad de los padres - VRS y otros virus (IFD o cultivo) Criterio de evaluación: - Revisión a una media 7,2 años: entrevista a los padres de síntomas respiratorios en cualquier momento y último año, medicación, broncodilatadores, consultas, diagnóstico de asma (no definido). Llamada al médico de AP para contrastar los datos. - Espirometría, test de ejercicio, PEF,	Comparación cohorte expuesta y control: menor media de edad (7,2 vs 7,8 años; p<0,01), menor media de talla (119 vs 121 cm; p<0,001), menor % de lactancia materna (25 vs 42; p<0,05), menos clase social, mayor número de hermanos (eoda 1,9 vs 1,4; p<0,001), menor edad de la madre (32 vs 33 años; p<0,05). No diferencias respecto tabaco. Riesgo de asma (cohorte expuesta vs control): - Sibilantes en cualquier momento: 47% vs 17%; RR 2,79 (1,99 a 3,92) - Sibilantes en el último año: 10% vs 1%; RR 10,50 (2,49 a 44,19) - Asma establecido (7 años): 8,5% vs 2,5%; RR 3,40 (1,28 a 9,04) - Uso de broncodilatadores en último año: 11% vs 4%; RR 2,44 (1,15 a 5,18) Función pulmonar (cohorte expuesta vs control): - PEF (% predicho): 97,3 vs 100,9; p<0,05 - FEV1 (% predicho): 91,3 vs 95; p<0,005 - FEV1/FVC 0,88 vs 0,91; p<0,001 - Labilidad al ejercicio: descenso de PEF >10%: 34,5% vs 23%; RR 1,50 (1,09 a 2,06) Factores de riesgo de sibilantes casos con o sin VRS: - No diferencias: 49% vs 45%; RR 1,09 (0,81 a 1,46)	Limitaciones: - Pérdidas importantes respecto casos posibles. - Incluyen casos sin bronquiolitis. - No se detallan los criterios de las variables recogidas ni de asma - No se realiza control multivariante, siendo necesario por diferencias en múltiples factores de riesgo. Importancia clínica: evidencia indirecta de mayor riesgo de sibilantes y labilidad respiratoria al ejercicio entre los niños que han tenido ingreso por bronquiolitis, bronquitis o asma. Estimaciones no son generalizables. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Murray ²³⁸ 1992 Reino Unido	Cohortes 3/5 (a,d,e)	<p>CI: Cohorte expuesta: 101 lactantes <1 año con bronquiolitis (taquipnea, hiperinsuflación, tiraje y crepitantes) ingresados en inviernos 1979-1981</p> <p>Cohorte control: escolares reclutados a los 5 años de similar edad, raza, área y tabaquismo materno no ingresados por bronquiolitis (n=73)</p> <p>CE: traslado de área, enfermedad neurológica, cardiopatía.</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - VRS (IFD o cultivo) en secreción nasal (86): 66% positivos - Edad, peso, talla, hermanos, prematuridad, tabaquismo paterno y materno, clase social, familiar atópico <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revisión a edad media de 5,5 años, encuesta de síntomas de asma, medicación, función pulmonar, pico expiratorio de flujo (PEF), test de histamina, prick test 	<p>Pérdidas de seguimiento 28/101 casos.</p> <p>Diferencias entre cohortes expuesta y control en el número de hermanos mayores (medias 1,4 vs 0,9; p<0,05).</p> <p>No diferencias en tabaquismo parental, clase social, familiares atópicos</p> <p>Síntomas en el año previo (a los 5,5 años) en cohortes expuesta y control: "p" ajustada; RR calculados de los datos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Episodios de tos 65,8% vs 37%; p<0,001; RR 1,78 (1,26 a 2,50) - Sibilantes 42,5% vs 15,1%; p<0,001; RR 2,82 (1,54 a 5,17) - Medicación profiláctica 9,6% vs 4,1% (no diferencias) - Broncodilatadores: 32,9% vs 5,5%; p<0,0001 <p>Función pulmonar (medias de % predicho para talla y sexo):</p> <ul style="list-style-type: none"> - PEF 96,2 vs 97,8; no diferencias - FEV₁ 96,4 vs 100,1; p=0,03 - Test de histamina (PC₂₀ ≤4 mg/ml): 77% vs 47% (p<0,01) <p>Prick test positivos en cohortes expuesta y control: 19/46 (29,2%) vs 11/61 (15,3%); p<0,05; RR 1,91 (0,99 a 3,71)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se detalla sistemática de selección de controles. - El método de apareamiento pudo haber influido en que no haya diferencias entre las cohortes en cuanto a tabaquismo, edad gestacional, lactancia materna y clase social. Riesgo de sobreapareamiento - Importante porcentaje de pérdidas en seguimiento - Control de covariables no detallada <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de asociación entre ingreso por bronquiolitis en el primer año y sibilantes a los 5,5 años. Dudas sobre la selección de controles</p> <p>Conflictos de intereses: no constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Nafstad ²³⁹ 2000 Noruega	Cohortes 4/5 (a,c,d,e)	CI: 3048 nacidos durante 15 meses de 1992-1993 en 2 maternidades de Oslo (81% de la población) seguidos hasta los 2 años CE: no constan	Variables evaluadas: - Cuestionarios sobre salud y exposición ambiental al nacer y a los 6, 12, 18, y 24 meses. - IRA altas o bajas (bronquiolitis, bronquitis, infección por VRS o neumonía) en el primer año - Guardería, hermanos, sexo, atopia familiar, tabaco en gestación o posterior, ingresos familiares, educación materna Criterio de evaluación: - Asma a los 4 años: diagnóstico médico o síntomas en 12 meses previos (al menos un episodio o 3/5 síntomas vistos por médico) - Obstrucción bronquial a los 2 años (2 o más episodios con síntomas o 1 de más de 1 mes)	Completan cuestionario 2594 (87%), con información disponible sobre asma a los 4 años 2531. Riesgo de asma - Obstrucción bronquial a los 2 años: 225 (8,9%) - Asma a los 4 años: 164 (6,5%); 66,3% tratado con corticoides 78,4% con sibilantes y 92,7% tos nocturna en los últimos 12 meses. Factores de riesgo de asma: OR ajustada - IRA baja en los primeros 6 meses de vida OR: 6,3 (4,2 a 9,6) - IRA baja en los primeros 12 meses de vida: OR 11,6 (8,3 a 16,2) de vida - Obstrucción bronquial a los 2 años: OR: 12,9 (9,1 a 18,2) - Análisis estratificado según la presencia o no de obstrucción bronquial a los 2 años: las IRA baja en el primer año no asociación estadística	Limitaciones: - No se realiza un análisis diferenciado del riesgo vinculado a la aparición de una primera IRA baja o bronquiolitis. - No se dan detalles de los ajustes multivariantes Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la evolución natural de las sibilancias en la infancia y asma a los 4 años. No permite estimar el riesgo vinculado a una primera IRA baja o bronquiolitis. Los resultados sugieren que la IRA baja en el primer año constituiría un factor de riesgo de obstrucción bronquial a los 2 años y que éste hecho se asociaría a asma a los 4 años. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Nagayama ²⁴ ₀ 2005 Japón	Cohortes 0/5	CI: 131 lactantes ingresados y 11 no ingresados con bronquiolitis aguda por VRS (criterios clínicos + Test Ag Abbott) entre 1988 y 2000. CE: enfermedades neurológicas, cardíacas, ORL o anomalías congénitas. Condensación neumónica masiva. Antecedente de sibilantes	Variables evaluadas: - Al diagnóstico: hemograma (eosinofilia), VRS, RAST a ácaros, huevo y leche; Eosinófilos y neutrófilos en esputo inducido. - Seguimiento hasta año 2002 de nuevas consultas por sibilantes. Cuestionario por correo a 54 familias en 2002: sólo 19 respuestas (4 casos entre 4-7 años después y 15 casos >8 años)	Comparación basal entre sexos masculino (90) y femenino : - No encuentran diferencias entre sexos para episodios febriles, neumonía, IgE a ácaros, huevos o leche, eczema, historia familiar de asma o alergia. - Recuento medio de leucocitos varones 10.275 (DE 3.690) vs 11902 (DE 4476); p<0,05. - PCR 0,7 mg/dl (DE 1) vs 1,2 (DE 1,6); p<0.05 Riesgo de sibilantes recurrentes: - 25 casos habían consultado por sibilantes recurrentes. - 12/19 respuestas a cuestionario tenían sibilantes recurrentes Factores de riesgo de sibilantes recurrentes - Recuentos de eosinófilos en 28 casos con sibilantes recurrentes vs 7 casos sin sibilantes recurrentes: 143 (DE 64,56) vs 85,71 (DE 55.34); no diferencias significativas	Limitaciones: - Tiempos de seguimiento dispares y casos muy alejados en el tiempo. - Mínima respuesta al cuestionarios - No permite estimar riesgo de sibilantes - No ofrecen información del nivel de significación cuando no encuentran diferencias. Importancia clínica: trabajo con problemas metodológicos por lo que no aporta información relevante. Conflictos de intereses: no consta.
Noble ²⁴¹ 1997 Reino Unido	Cohortes 2/5 (a,e)	CI: Cohorte expuesta: 101 lactantes <1 año con bronquiolitis (taquipnea, hiperinsuflación, tiraje y crepitantes) ingresados en inviernos 1979-1981 (a los 5,5 años seguían 73) Cohorte control: escolares reclutados a los 5 años de similar edad, raza, área y tabaquismo materno no ingresados por bronquiolitis (n=73)	Variables evaluadas: - VRS en secreción nasal (86): 66% positivos - Edad, peso, talla, tabaquismo paterno y materno, clase social, familiar atópico Criterio de evaluación: - Revisión a edad media de 9,5 años, encuesta de síntomas de asma, medicación, función pulmonar, pico expiratorio de flujo (PEF), test de histamina, prick test	Pérdidas de seguimiento: 11/72 expuestos, 25/72 controles No diferencias en tabaquismo parental, clase social, familiares atópicos ni prick test entre cohortes a la revisión a los 9,5 años, ni en la realizada, incluidos los perdidos, a los 5,5 años Síntomas en el año previo (a los 9,5 años) en cohortes expuesta y control: - Episodios de tos 47% vs 17%; ORa 4,02 (2,05 a 7,91) - Sibilantes 47% vs 17%; ORa 3,59 (1,31 a 9,81) - Asma 39% vs 13%; ORa 4,43 (1,63 a 12) Función pulmonar (medias de % predicho para talla y sexo): - PEF 93 vs 102; p=0,0003 - FVC 89 vs 92; p=0,17 - FEV ₁ 91 vs 96; p=0,03 - MEF ₅₀ 85 vs 100; p=0,0004 - No diferencias en test de histamina Prick test positivos en cohortes expuesta y control: 31% vs 30% (p=0,92)	Limitaciones: - No se detalla sistemática de selección de controles. - El método de apareamiento pudo haber influido en que no haya diferencias entre las cohortes en cuanto a tabaquismo. Riesgo de sobreapareamiento - Importante porcentaje de pérdidas en seguimiento - No se menciona si hay diferencias en el número de hermanos (reflejada en estudio previo Murria 1992) - Control de covariables no detallada Importancia clínica: evidencia indirecta de asociación entre ingreso por bronquiolitis en el primer año y sibilantes y asma a los 9,5 años. Dudas sobre la selección de controles. Inconsistencia con algunos resultados de estudio previo, probable influencia de las pérdidas. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Osundwa ²⁴² 1993 Qatar	Cohortes retrospectivo 2/5 (c,d)	CI: Cohorte expuesta: 70 lactantes <12 meses ingresados con bronquiolitis (1er episodio, criterios clínicos) por VRS (test pack) en 1988 y 1989 (revisión de registros) Cohorte control: 70 ingresos por problema no respiratorios en el mismo periodo. CE: cardiopatía y enfermedad pulmonar crónica	Variables evaluadas: - Edad, sexo, atopia familiar - Revisión de registros de consultas, urgencias e ingresos en los 2 años siguientes. Criterio de evaluación: - Sibilantes recurrentes: 3 o más episodios documentados de tos, taquipnea y roncus espiratorios	Riesgo de sibilantes recurrentes a los 2 años del ingreso: - 31 niños con bronquiolitis por VRS (44%) vs 9 controles (12,9%); p=0,001; RR 3,44 (1,77 a 6,69) Factores de riesgo de sibilantes recurrentes: - No encuentran diferencias respecto a historia familiar de atopia.	Limitaciones: - Criterios de inclusión y exclusión en controles no definidos. - Método de valoración del efecto insuficiente - No control multivariante de factores de riesgo de interés - Estudio de pequeño tamaño. - El seguimiento no permite valorar el riesgo de asma Importancia clínica: evidencia indirecta de que los pacientes con bronquiolitis presentan con frecuencia episodios de sibilantes recurrente. Las estimaciones de riesgo pueden no ser aplicables. Conflictos de intereses: no consta.
Pala ²⁴³ 2002 Suecia	Cohortes 3/5 (a,b,d)	CI: Cohorte expuesta: 47 lactantes <1 año ingresados con bronquiolitis por VRS Cohorte control: 89 controles poblacionales apareados en edad, sexo y ciudad CE: no constan	Variables evaluadas: - Muestra de sangre a los 7,5 años (37 casos y 69 controles) para estudio de proliferación de mononucleares, producción de citoquinas con estímulo VRS y Ag de gato (Interleukina 4 e Interferon gamma) - Revisión clínica a los 1,3 y 7,5 años. Criterio de evaluación: - Asma a los 7,5 años: episodio de obstrucción bronquial confirmado por un médico - Sibilantes: cualquier síntoma de obstrucción	Riesgo de asma o sibilantes a los 7,5 años: - Prevalencia de asma: expuestos 27% vs controles 1% (p<0,0005). OR ajustada 25,2 (3,1 a 206) - Prevalencia de sibilancias: expuestos 46% vs controles 1% (p<0,0005). OR ajustada 58 (7 a 461) - Prevalencia de sensibilización a neumolágenos (mediante Prick): expuestos 43% vs controles 25% (p=0,08). Comparación de citoquinas: - Producción de Interleukina 4: más elevada en expuestos que en controles (p=0,04). - No correlación de interferon gamma con exposición/control ni con asma.	Limitaciones: - No se especifica con exactitud el número de niños (casos o controles) que participan en el seguimiento - Análisis para valores clínicos con mala precisión. - Intervalos de confianza muy amplios, escaso tamaño muestral - No se detallan los métodos de ajuste multivariante. El estudio no permite controlar factores de riesgo importantes (no detallados). Importancia clínica: evidencia indirecta de la existencia de una asociación entre antecedente de bronquiolitis por VRS y producción de IL-4. Información insuficiente para extraer conclusiones causales. Sugieren que la bronquiolitis incrementa el riesgo de asma/sibilancias por aumento de la probabilidad de sensibilización a infecciones posteriores y a neumolágenos en los linfocitos T2-helper. Conflictos de intereses: no consta.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Pérez Yarza ²⁴⁴ 2007 España	Revisión sistemática 4/4 (a,b,c,d)	CI: 12 artículos originales sobre relación entre infección por VRS <3 años y desarrollo de asma en la infancia CE: estudios sin resultado definido, o sin diferenciar casos VRS	Variables evaluadas: - Recuentos de expuestos/controles, tiempo de seguimiento, resultado, medida de riesgo, limitaciones metodológicas Criterio de evaluación: - Sibilancias recurrentes notificadas por los padres - Sibilancias recurrentes diagnosticadas por un médico - Asma diagnosticada por un médico	12 estudios. En 11 los expuestos eran ingresados. Sibilancias recurrentes notificadas por los padres (8 estudios); 3 muestran asociación significativa, 5 no concluyentes Sibilancias recurrentes diagnosticadas por un médico (3 estudios); los 3 significativos Asma diagnosticada por un médico (8 estudios); 6 encuentran relación entre infección VRS y asma No se realiza análisis agrupado. Rango muy amplio de riesgos. El riesgo disminuye con la edad en los estudios que evalúan a edades sucesivas.	Limitaciones: - La heterogeneidad de los estudios no permite realizar estimaciones agrupadas. - Las limitaciones metodológicas no se reflejan en el análisis (análisis de sensibilidad). Importancia clínica: evidencia indirecta de que la infección por VRS se asocia a mayor riesgo de asma. No se puede estimar el riesgo de forma generalizada. Los estudios no permiten valorar si el riesgo se vincula a la infección o su presentación clínica o gravedad que condiciona el ingreso. Conflictos de intereses: todos los autores declaran relación esporádica (conferencias) o por contrato de investigación con el laboratorio Abbott.
Piippo-Savolainen ²⁴⁵ 2006 Finlandia	Cohortes 3/5 (a,c,d)	CI: 83 niños < 2 años ingresados por bronquiolitis entre 1981-1982 (1 ^{er} episodio en 73%) CE: no constan	Variables evaluadas: - Historia familiar de asma o atopia; episodios de sibilancias, dermatitis atópica, lactancia materna, tabaquismo pasivo, nº de convivientes en el domicilio Criterio de evaluación: - Asma a los 18-20 años de edad (cuestionario); a 52 sujetos se les practica examen físico, espirometría, test de reactividad bronquial con metacolina, prick test y monitorización domiciliaria del PEF durante 2 semanas	Completan el seguimiento de síntomas 77 (81%) Riesgo de asma: - Diagnóstico médico actual 15 (29%) - Diagnóstico previo de asma o sibilancias o tos prolongada últimos 12 meses: 21 (40%) Factores de riesgo de asma: - Historia familiar de asma: Asma con diagnóstico médico: OR 16,11 (1,66 a 156,46); Asma clínico: OR 12,43 (1,36 a 113,41) - Presencia de sibilancias <1 año de edad suponen un factor predictivo para reactividad bronquial (test de metacolina): OR 4,32 (1,15 a 16,28) - Historia familiar de asma se asocia a una función pulmonar patológica: OR: 5,77 (0,99 a 33,68) - Tabaquismo materno entre 0-2 años del niño supone un factor de riesgo para el desarrollo de anomalías en la función pulmonar: OR 4,1; (1,2 a 14,3)	Limitaciones - No constan los criterios de exclusión - No refieren los criterios clínicos de bronquiolitis - Tamaño muestral escaso - No se detalla el ajuste multivariante; no se consideran ciertos factores de riesgo. Importancia Clínica: evidencia indirecta de la existencia de factores predictores del desarrollo de asma, hiperreactividad bronquial o anomalías en la función pulmonar en sujetos con antecedente de ingreso por bronquiolitis; en algunos casos modificables como el tabaquismo materno Conflictos de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Piippo Savolainen 2007 ²⁴⁶ Pediatr Int Finlandia	Cohortes 2/5 (a,d)	CI: 83 niños <2 años ingresados por bronquiolitis entre 1981-982; 33 VRS y 50 no-VRS (1 ^{er} episodio en 73%); CE: 10 casos no-VRS ocurridos durante la epidemia VRS	Variables evaluadas: - Asma definida por cuestionario clínico, examen físico y monitorización domiciliaria del PEF - Edad, atopía, sexo - Fumador actual - Etiología (VRS; test antigénico o título de anticuerpos) Criterio de evaluación: - Asma a los 18-20 años; Función pulmonar (espirometría, test de metacolina) atopía (prick test) y reactividad bronquial	Se incluyen en el análisis 22 bronquiolitis VRS y 22 no VRS seguidos a los 18-20 años Riesgo de asma: Análisis no ajustado - "Diagnóstico médico actual" No VRS (41%) vs VRS (18%) OR 3,12 (0,79 a 12,35) - "Diagnóstico previo de asma o sibilancias o tos prolongada últimos 12 meses" No VRS (50%) vs VRS (27%) OR 2,67 (0,76 a 9,37) Factores de riesgo de asma: no VRS vs VRS; Análisis ajustado mediante regresión logística - "Diagnóstico médico actual" No VRS ORa 8,34 (1,18 a 58,69) - "Diagnóstico previo de asma o sibilancias o tos prolongada últimos 12 meses" No VRS ORa 7,93 (1,14 a 55,41)	Limitaciones - No refieren los criterios clínicos de bronquiolitis - Importante porcentaje de pérdidas - Tamaño muestral escaso - La exclusión de 10 casos sin VRS por considerados falsos negativos no se justifica. - No se detalla el ajuste multivariante; no se consideran ciertos factores de riesgo. No está claro si se controla la edad en el modelo final. - Grandes diferencias entre análisis crudo y ajustado Importancia Clínica: evidencia indirecta que sugiere que el riesgo de asma en edad adulta entre los sujetos que han padecido una bronquiolitis se asocia a etiología no VRS. Conflictos de intereses: no constan.
Piippo Savolainen 2007 ²⁴⁷ Allergy Asthma Proc Finlandia	Cohortes 3/5 (a,c,d)	CI: 83 niños <2 años ingresados por bronquiolitis entre 1981-982 (1 ^{er} episodio en 73%); 53 (63%) seguidos a los 18-20 años CE: no constan	Variables evaluadas: - Atopía: dermatitis atópica o IgE elevada. - Etiología (VRS vs no-VRS; Test antigénico o título de anticuerpos) - Sibilantes previos al ingreso - Eosinofilia al ingreso y convalecencia (4-6 sem) Criterio de evaluación: - Asociación entre eosinofilia y Asma o Sibilantes	Recuento de eosinófilos, al ingreso y durante la convalecencia, se realiza en 79 niños Etiología VRS confirmada en 33 (40%), se asocia con recuento menor de eosinófilos al ingreso Factores de riesgo de asma: OR ajustados (edad, etiología, antecedente de sibilantes o atopía) - Eosinofilia al ingreso no se asocia a asma/sibilantes (diagnóstico médico o síntomas en último año) - Eosinofilia en convalecencia es factor predictor de asma a las edades de: 2-3 años (OR, 2,26; 1,29 a 3,95) 3-4 años (OR, 2,24; 1,27 a 3,95) y 8,5-10 años (OR, 2,16; 1,01 a 4,64), pero no a otras edades	Limitaciones - No refieren los criterios clínicos de bronquiolitis. La inclusión de un 27% de niños con antecedente de sibilantes previos puede condicionar los resultados - No constan criterios de exclusión - La falta de asociación observada en ciertos periodos de edad sugiere inconsistencia o escasa potencia del estudio - No se detalla el ajuste multivariante; no se consideran ciertos factores de riesgo. Importancia Clínica: evidencia indirecta de que la eosinofilia durante la convalecencia (4-6 semanas) post-bronquiolitis se asocia con incremento en el riesgo de padecer asma a las edades de 2-3, 3-4 y 8.5-10, pero no en otros periodos. La inclusión de pacientes con sibilantes previos al ingreso cuestiona la generalización de los resultados Conflictos de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Pitrez ⁷⁷ 2005 Brasil	Cohortes 1/5 (b)	CI: 45 niños < 6 meses (media 2 meses) hospitalizados con diagnóstico clínico de bronquiolitis aguda; Porto Alegre (Brasil); Entre May y Sep 2002 CE: enfermedades crónicas: fibrosis quística, DBP, cardiopatía, inmunodeficiencia	Variables evaluadas: - Nasofaríngeos con IFD para virus respiratorios (VRS; influenza, parainfluenza y adenovirus) y PCR para rinovirus - Edad, sexo, atopia familiar, tabaquismo, requerimientos oxígeno o ventilación mecánica Criterio de evaluación: - Seguimiento 12 meses por consultas y entrevistas telefónicas: sibilantes recurrentes (2 o más episodios)	En 35/45 niños (78%) con bronquiolitis se detectó algún virus respiratorio. En 20% de los positivos (7/35) >1 virus. Del total de positivos (35) la etiología fue: VRS (33/35, 94%; 73,3% del total), RV (6/35, 17%), adenovirus (2/35, 5,7%) e influenza (1/35, 2,9%) Seguimiento durante 12 meses sólo al 74% de la muestra Riesgo de sibilantes recurrentes a los 12 meses: - Sibilancias recurrentes en 72,7% (24/33) de los seguidos durante los 12 meses posteriores al ingreso	Limitaciones: - Muestra pequeña - Seguimiento durante 12 meses sólo al 74% de la muestra - No control de covariables - Utilización de métodos diagnósticos de muy distinta sensibilidad (IFD vs PCR) Importancia clínica: No permite sacar conclusiones Conflictos de intereses: no declarados
Ploin ²⁴⁸ 2002 Francia	Casos y controles 3/5 (a,c,d)	CI: 80 niños asmáticos (≥3 crisis o >1/mes en último año) y 160 controles (4-12 años) reclutados por 19 pediatras en consultas entre Sep/1999-Dic/2000 CE: < 36 semanas de gestación, ventilación mecánica en período neonatal	Variables evaluadas: - Sexo, edad, historia familiar de eczema, rinitis alérgica, asma o urticaria; antecedentes personales de ventilación mecánica, eczema, rinitis alérgica, urticaria, tabaquismo, - Bronquiolitis en 1 ^{er} año (primera) o 1 ^{er} trimestre de vida (recogido de cartilla de salud) Criterio de evaluación: - Asociación entre bronquiolitis y asma	Factores de riesgo de asma: - Antecedente de bronquiolitis en 1er año de vida es significativamente más frecuente en niños asmáticos: OR 5,8 (3,2 a 10,7); - No se asocia si la bronquiolitis sucedió en el 1 ^{er} trimestre de vida - Relación eczema-asma; OR 4,9 (2,3 a 10,6) - Relación rinitis-asma; OR 3,9 (1,7 a 8,4)	Limitaciones: - Algunos casos incluidos estaban atendidos por neumopediatras. - El antecedente de bronquiolitis se recoge de la cartilla de salud infantil y encuesta a los padres. Este hecho ofrece dudas sobre la validez. Importancia Clínica: evidencia indirecta de asociación entre antecedente de bronquiolitis en el primer año de vida y asma a la edad de 4-12 años. Conflictos de intereses:

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Pullan ²⁴⁹ 1982 Reino Unido	Cohortes 2/5 (a,d)	CI: Cohorte expuesta: 180 < 1 año con IRA baja por VRS ingresadas en inviernos 1967 y 1968 (seguidos 130; 72%; 109 bronquiolitis) Cohorte control: 111 niños de edad, sexo y clase social similar CE: domicilio fuera del área, familias desestructuradas, adoptados y discapacitados	Variables evaluadas: - Edad, peso, talla, hermanos, tabaquismo materno o paterno Criterio de evaluación: - Revisión a edad media de 10 años, encuesta de síntomas de asma, medicación, función pulmonar, pico expiratorio de flujo (PEF) test de ejercicio e histamina, prick test, test de lavado de nitrógeno	Comparación basal de cohorte expuesta vs no expuesta: - No diferencias de edad, peso o talla en la revisión. - Mayor número de hermanos mayores (medias 1,6 vs 1; p<0,001) - Mayor porcentaje de madres fumadoras actuales (68% vs 40%; p<0,001) y 10 años antes (68% vs 46%; p<0,001) - Mayor porcentaje de padres fumadores actuales (66% vs 45%; p<0,001) Historia de sibilantes de cohorte expuesta vs no expuesta: - A cualquier edad: 42% vs 19%; RR 2,24 (1,45 a 3,45); - En los primeros 4 años: 38% vs 15%; RR 2,51 (1,54 a 4,09) - En los 2 últimos años: 22% vs 13%; RR 1,77 (0,98 a 3,18) - Diferencias debidas al aumento en niñas a los 2 y 10 años - Medicación para asma actual: 5% vs 5% - Prick test positivo: 16/107 (15%) vs 18/102 (27%); RR 0,54 (0,31 a 0,95) - Test ejercicio caída FEV ₁ >15%: 13/79 (16%) vs 5/100 (5%); p<0,05 - Test histamina positivo 19/102 (19%) vs 6/104 (6%); p<0,01 - Función pulmonar (% para la talla): PEF: 101% vs 111%; FVC 96% vs 100; FEV ₁ 92% vs 101%; MEF ₅₀ 85% vs 98% (todos p<0,005)	Limitaciones: - No se detalla sistemática de selección de controles. - Valoración no enmascarada. - Un control tuvo ingreso por bronquiolitis VRS- y otro por bronquitis sibilante - Importante porcentaje de pérdidas (28%); la colaboración podría asociarse a presencia de síntomas - Estudio de función pulmonar no completado en un importante porcentaje de casos. - No control de covariables (hermanos, tabaco, guardería) Importancia clínica: evidencia indirecta de que el ingreso por IRA baja por VRS se asocia a mayor riesgo de sibilantes en los primeros años de vida, mayor hiperreactividad bronquial y menor sensibilización atópica. Estas diferencias podrían deberse a diferencias de base entre las cohortes Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Ramsey ²⁵⁰ 2007 USA	Cohortes 5/5 (a,b,c,d,e)	<p>CI: 505 niños con historia de alergia, asma o rinoconjuntivitis en, al menos, un progenitor, con residencia en Boston y madres >18 años, nacidos entre Sep/1994 y Ago/1996</p> <p>CE: estancia en UCI neonatal, <36 semanas gestación, anomalías congénitas</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raza, sexo, ingresos económicos, historia materna o paterna de asma y/o rinoconjuntivitis, IRA en 1^{er} año de vida, lactancia materna, tabaco durante embarazo, episodios de sibilancias, número de tratamientos antibióticos en 1^{er} año de vida - Cuestionarios telefónicos bimensuales 1^{er} año, control a los 7 años (440) con Prick test o IgE específica (271) <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A los 7 años asma (diagnóstico médico + 1 episodio año previo), sibilantes recurrentes (2 episodios año previo), rinitis alérgica o atopia (Prick o IgE específica) 	<p>Seguimiento de 440 niños hasta los 7 años, de los cuales se realiza test alérgico (prick o IgE específica) en 271</p> <p>Riesgo de asma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tuvieron bronquiolitis en el primer año: 56 niños (13%) de ellos 10 (17,9%) tuvieron asma a los 7 años, en contraste con los 33 (8,6%) sin antecedente de bronquiolitis. <p>Factores de riesgo de asma o sibilancias recurrentes: OR ajustados</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bronquiolitis en el 1^{er} año (13% de los niños): Asma: OR 2,77 (1,23 a 6,22); Sibilancias recurrentes: OR 2,61 (1,14 a 5,94) multivariante <p>Factores de riesgo de atopia: OR ajustados</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crup: OR: 0,30 (0,12 a 0,72) - Otitis (>2): OR: 0,58 (0,35 a 0,98) <p>Factores de riesgo de rinitis alérgica: OR ajustados</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catarro nasal recurrente: OR 2,99 (1,03 a 8,67) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clasificación de los antecedentes de bronquiolitis en base a la declaración de los padres (se pedía diagnóstico médico). - Muestra de niños de alto riesgo atópico - La valoración de atopia se realizó en una submuestras, probablemente sesgada. <p>Importancia Clínica: evidencia indirecta de asociación entre el antecedente de bronquiolitis en el 1^{er} año de vida y asma, en niños con antecedentes parentales de asma o alergia. La cuantificación del riesgo podría no ser aplicable a población general.</p> <p>Conflictos de intereses: no consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Reijonen ²⁵¹ 1997 Finlandia	Cohortes 3/5 (a,c,d)	CI: 100 lactantes <24 meses ingresados por bronquiolitis (sibilancias y distres respiratorio en el curso de una IRA) 2 grupos tratados 4 meses con nebulizaciones de budesonida (34) o cromoglicato (34) y 1 control (32) 1/Ene/92 a 2/Nov/93 CE: enfermedad cardiorrespiratoria crónica, medicación por enfermedad pulmonar	Variables evaluadas: - Sexo, edad, historia de sibilancias, historia familiar de asma y/o atopia, presencia de virus, hallazgo de VRS, eosinofilia periférica, historia de dermatitis atópica, IgE sérica >60 KU/L - Determinación de proteína catiónica eosinófila (ECP) sérica durante ingreso y a las 6 y 16 semanas Criterio de evaluación: - A las 16 semanas: recurrencia de sibilantes, o reingreso por sibilantes	Perdida de 3 pacientes en cada grupo de tratamiento y 2 en el grupo no tratado Una concentración elevada de ECP al ingreso está significativamente asociada (p< 0,001) con: eosinofilia periférica, dermatitis atópica e IgE sérica elevada Distribución de ECP sérica (< 1,9: 21; 2-7,9: 47; 8-15,9: 11; >16: 14) - ECP elevada (>16) asociada a edad >12 meses; eosinofilia periférica; dermatitis atópica; IgE elevada, bronquiolitis no viral y bronquiolitis VRS-; todos los contrastes p<0,001 Riesgo de recurrencia de sibilantes a las 16 semanas: - ECP >8: 19/25 (76%) casos (12 reingresos) - ECP >16: 12/14 (86%) casos (9 reingresos) - Contraste vs ECP <16 o <8: p<0,01; No se detallan los recuentos (de la figura se extrae 40% y 45% respectivamente) Capacidad predictiva de la ECP para recurrencia en 16 semanas: - ECP > 8: Sensibilidad (41%), Especificidad (87%), VPP (76%), VPN (60%) - ECP > 16: Sensibilidad (26%), Especificidad (96%), VPP (86%), VPN (56%)	Limitaciones - No se detallan los métodos de ajuste multivariante - No se calculan riesgos ajustados - Muestra escasa para demostrar eficacia en tratamiento preventivo a los 4 meses del ingreso (precisarían 400 sujetos) - No es estudio ciego - El 13% de los casos habían tenido sibilantes previos. Importancia Clínica: evidencia indirecta que sugiere la utilidad de la determinación de proteína catiónica eosinófila en cuanto a marcador específico, pero no sensible, de recurrencia de sibilantes en 16 semanas. Sería necesario validar este marcados en otros estudios. Conflicto de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Reijonen ²⁵² 2000 Finlandia	Cohortes 3/5 (c,d,e)	CI. 100 lactantes <24 meses ingresados por sibilancias y distres respiratorio en el curso de una IRA 2 grupos tratados 4 meses con nebulizaciones de budesonida (34) o cromoglicato (34) y 1 control (32) 1/Ene/92 a 2/Nov/93 CE. Prematuros, enfermedad cardio-respiratoria crónica	Variables evaluadas: - Antecedentes previos al ingreso: sibilancias (13%), dermatitis, atopia familiar, tabaco, hermanos, animales, medio. Al ingreso: Virus respiratorios, IgE - A los 3 años del ingreso: dermatitis, rinoconjuntivitis, asma;prick-test a neuroalérgenos a los 8 meses (con prick a alimentos) y a los 3 años Criterio de evaluación: - Asma: 2 episodios obstructivos en los 3 años de seguimiento. Asma reciente: 1 episodio en último año - Uso de medicación preventiva último año	Completan estudio 89 niños (11 pérdidas que no difieren del grupo), 64 varones (72%); edad media: 4 años Riesgo de asma: - Asma: 45 casos (51%); con medicación preventiva 36 (40%) - No diferencias significativas en los grupos tratados con Budesonida, CGDS y el control: en el asma (48%, 48% y 55% de asma respectivamente) y en el uso de medicación preventiva (41%, 32% y 48% respectivamente) Factores de riesgo de asma a los 3 años del ingreso: OR ajustado - Edad > 12 meses: 76% vs 20%, OR: 4,1 (1,6 a 10,4) - Antecedente de sibilancias: 24% vs 5%, OR: 6,8 (1,4 a 34,4) - Dermatitis atópica: 42% vs 16%, OR: 3,4 (1,2 a 9,4), - Prick-test positivo a los 8 meses: 49% vs 7%, OR: 9,5 (2,5 a 36,7) - VRS+: 11% vs 41%, RR: 0,3 (0,1 a 0,8) - Mascotas de pelo en casa: 18% vs 43%, RR: 0,3 (0,1 a 0,8)	Limitaciones - Muestra escasa para demostrar eficacia en tratamiento preventivo a los 4 meses del ingreso (precisarían 400 sujetos) - No es estudio ciego, - Aunque en otras publicaciones del mismo estudio se catalogan los casos como bronquiolitis aquí no se asume dicho diagnóstico sino sibilancias que precisan ingreso (no hay criterios para ingreso). El 13% habían tenido sibilantes previos. - No hay grupo control no expuesto a IRA con obstrucción bronquial - Sobrevalora el papel de lactante con sibilancias grave en el asma a los 4 años de edad Importancia Clínica: evidencia indirecta que sugiere que los niños que ingresaron con IRA con sibilantes tienen un riesgo alto de asma, mayor en >12 meses, con sibilancias previas, dermatitis atópica y prick-test+ (a los 8 meses del alta), los VRS- y sin mascotas en casa. Estimaciones pueden no ser aplicables al conjunto de bronquiolitis. Conflictos de intereses. No constan
Rooney ²⁵³ 1971 Australia	Cohortes 3/5 (a,b,d)	CI: 62 <18 meses ingresados por BA (criterios clínicos) con VRS+ (cultivo) de 1964 a 1968; CE: No respuesta en el seguimiento (18)	Variables evaluadas: - Encuesta por correo, a los 2-7 años del ingreso, sobre frecuencia de sibilantes - Examen físico (en 50), RX tórax (35) Criterio de evaluación: - Frecuencia de sibilantes	Sibilantes: en 56,5% (de 1-5 episodios en 8; 5-10 en 6; 10-20 en 10 y >20 en 11) Asociación con historia familiar de atopia: 71,9% de los casos con sibilantes, vs 17,7% de los casos sin sibilantes (p<0,01); OR calculados 12,44 (2,88 a 53,77)	Limitaciones: - No ajuste multivariante - Valoración incompleta de cohorte inicial - Criterio de evaluación subjetivo. No criterios de asma. Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el riesgo de sibilantes en niños con antecedente de BA por VRS. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Saga ²⁵⁴ 2001 Japón	Cohortes 0/5	<p>CI. 14 BA ingresadas (tos+ sibilancias+ disnea+ infección vírica), de 10-24 meses, 48 con bronquitis sibilantes (sibilancias+ no disnea+ infección vírica) de 10 m a 6 años, 40 asmáticos (ataques recurrentes de disnea con sibilancias) de 2 a 6 años y 27 controles de 10 m a 6 años Periodo no detallado CE. No constan</p>	<p>Variables evaluadas: - Atopia (antecedentes familiares o sensibilización cutánea y/o sanguíneas) - Valoración a los 16 años de síntomas de asma e hiperreactividad bronquial (HRB) con metacolina medida por pO2 transcutánea Criterio de evaluación: - Asma e hiperreactividad bronquial a los 16 años</p>	<p>Riesgo de asma: - 7/14 (50%) con BA; todos ellos atópicos - 32/48 (67%) con bronquitis sibilante - Ningún control tuvo asma Riesgo de hiperreactividad bronquial: - La dosis de metacolina donde se inicia la caída de pO2 tc es más pequeña en BA que en controles (8,1 U vs 21 U, p<0,01), pero mayor que en asmáticos (4,3 U, p<0,01); bronquitis sibilantes también es más bajo que en controles (12,5 U vs 21 U, p<0,01) - Grupo BA: 7 desarrollan asma atópica (todos tenían HRB) y las otras 7 no tenían HRB ni asma. - Grupo Bronquitis sibilantes: 32 desarrollan asma (6 sin HRB) y 16 no (11 sin HRB). Grupo asma: 5/40 no tienen HRB</p>	<p>Limitaciones - Tamaño muestral pequeño. Exposición insuficiente en apartado de materiales y métodos (se apoyan en artículo previo); mal seleccionado grupo control (18 cardiopatas) y ninguno desarrolló asma; grupo de BA y de bronquitis sibilante muy solapado. Se desconocen nº de pacientes perdidos (en estudio aludido la muestra es de 309 asmáticos y 107 controles) - No hay análisis de variables de confusión - Tamaño muestral pequeño Importancia Clínica. Escasa evidencia indirecta sobre riesgo de asma e hiperreactividad bronquial a los 16 años de pacientes con antecedente de ingreso por bronquiolitis o bronquitis. Estimaciones probablemente sesgadas. Conflictos de intereses. No constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Sampalis ²⁵⁵ 2003 Canadá	Cohortes 3/5 (a, c, d)	Cohorte expuesta: 2415 pretérminos entre 32 y 35 sem, sin DBP, nacidos entre 1997 y 2000 hospitalizados durante el primer año con bronquiolitis o neumonía por VRS (diagnósticos CIE-9MC) confirmada o probable (no otros virus en época epidémica) Cohorte control: 20254 lactantes emparejados, respecto a edad gestacional, sexo y provincia de nacimiento Criterios de exclusión: displasia broncopulmonar	Variables evaluadas: - Edad, sexo, seguimiento, consultas, tratamientos, ingresos, diagnósticos (datos obtenidos de bases de datos médicas) Criterio de evaluación: - Utilización de recursos sanitarios, mortalidad y morbilidad tras hospitalización	Edad media ingreso 7,7 (DE 5,5) meses Duración media seguimiento 2,1 años (1,4-3,8) Sexo cohorte control: 46% varones Riesgo de Ingreso por asma (cohorte VRS vs cohorte control): 5,3% vs 1%; OR 8 (6,7 a 9,6) ; FA (fracción atribuible) 4,3% Utilización recursos sanitarios y otra morbi-mortalidad: (cohorte VRS vs cohorte control) - Hospitalizaciones (nº medio) 2,96 vs 1,28; P<0,001 - Visitas a unidades cuidado especial (nº medio): 0,67 vs 0,40; P<0,001 - Uso terapia respiratoria: 0,31 vs 0,13; p<0,001 - Consultas médicas 3,61 vs 0,89; p<0,001 - Procedimientos diagnósticos o terapéuticos: 1,05 vs 0,81; p<0,001 - Estancia hospitalaria acumulada total (media): 14,71 vs 5,04 días; p<0,001 - Visitas ambulatorias (nº medio) 18,40 vs 7,54; p<0,001 - Bronquiolitis: 64,06 vs 12,68; OR 12,3 (11,2 a 13,5); FA 58,8% - Fiebre 2,69 vs 0,72, OR 3,8 (2,8 a 5,2); FA 2% - Anorexia 2,19 vs 0,58, OR 3,9 (2,7 a 5,4); FA 1,6% - Mortalidad global 8,11 vs 1,58, OR 5,5 (4,56 a 6,63); FA 6,6% - Muerte súbita 6,13 vs 0,30, OR 21,9 (18,6 a 29,7); FA 5,8%	Limitaciones: - Se incluyen casos sin diagnóstico claro de infección VRS - Datos obtenidos de bases de datos médicas - No control multivariante de las diferencias de riesgo previas al ingreso entre cohortes - El diseño no permite diferenciar si el ingreso inicial es un factor de riesgo en sí o el efecto de una predisposición previa a morbi-mortalidad - Dudoso significado de los diagnósticos repetidos de bronquiolitis - No hay datos sobre pérdida de casos - La mortalidad se debe en su mayoría a riesgo elevado de muerte súbita en la cohorte expuesta. Sugiere que son casos con predisposición a problemas respiratorios (que hubieran motivado su ingreso inicial) Importancia clínica: evidencia indirecta de que los prematuros entre 32 y 35 sem. que ingresan por bronquiolitis o neumonía por VRS, presentan mayor morbi-mortalidad posteriormente. No se puede establecer relación causal ni atribuir posible beneficio a la profilaxis de infección VRS Conflicto de interés: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Schauer ²⁵⁶ 2002 Alemania	Cohortes 3/5 (a,d,e)	CI. Cohorte expuesta: 42 lactantes <12 meses ingresados por BA (taquipnea, sibilancias, espiración alargada), por VRS (testpack Abbott) Cohorte control: 84 recién nacidos emparejados por fecha de nacimiento y sexo (2 por caso), sin ingreso Dic/1999 a Abr/2001 CE. Prematuros, distres neonatal, enfermedad cardio-respiratoria u otra crónica	Variables evaluadas: -Antecedentes familiares de atopia, ambiente (tabaco en padre y madre, animales), lactancia materna. - Al año: sibilantes recurrentes, dermatitis atópica, analítica (IgG anti VRS; IgE para alimentos y neuroalergenos) Criterio de evaluación: - Sibilancias recurrentes (al menos 3) y sensibilización al año	En cohorte expuesta hay con más frecuencia que en control: IgG antiVRS+ (93% vs 35%, OR 24,7; 7,0 a 86,7), padre fumador (43% vs 24%, OR: 2,4; 1,1 a 5,3), madre fumadora (43% vs 16%, OR: 4,1; 1,8 a 9,6), madre fumadora en embarazo (38% vs 11%, OR: 5,1; 2,0 a 13,0) y mayor media de hermanos (1,3 vs 0,5; p<0,0001) Riesgo de sibilantes recurrentes al año: OR ajustadas - Cohorte expuesta vs control: 13/42 (31%) vs 3/84 (3,5%): ORa: 8,9 (1,4 a 55,9) - Madre fumadora en embarazo: ORa: 6,5 (1,5 a 27,2) Riesgo de sensibilización alérgica: - Cohorte expuesta vs control: ORa: 20,7 (3,5 a 120,5), - Sexo varón: ORa: 12,2 (2,4 a 62,5) - Madre fumadora: ORa: 9,2 (1,2 a 72,2)	Limitaciones - No es estudio ciego. - Análisis centrado en bronquiolitis por VRS. - No se expone cómo y quién diagnostica las sibilancias recurrentes. Sensibilización multialérgica, no para alérgenos individuales - Algunas covariables de interés no son controladas Importancia Clínica. Evidencia indirecta de que el antecedente de ingreso por BA VRS+ se asocia con sibilancias recurrentes y sensibilización al año del ingreso Conflictos de intereses. No constan
Sigurs ²⁵⁷ 2000 Suecia	Cohortes 4/5 (a,c,d,e)	CI. Cohorte expuesta: 47 lactantes <12 meses ingresados por BA por VRS, con edad media: 116 días. Cohorte control: 93 niños del mismo centro de salud, edad y sexo (2 por caso), sin ingreso Dic/1989 a Abr/1990 CE. No constan	Variables evaluadas: - Revisión clínica a los 7,5 años o cuestionario por correo o teléfono - Antecedentes familiares de asma-atopia, ambiente (animales, tabaco), síntomas atópicos, prick-test (alimentos, neuroalergenos), IgE específica (Multi-CAP y Phadiatop) Criterio de evaluación: - Asma a los 7,5 años (≥3 episodios de obstrucción bronquial con diagnóstico médico), sibilantes recurrentes (sin diagnóstico médico) y sensibilización alérgica	No hay diferencias entre cohortes expuesta y control en antecedentes familiares de asma o alergia, sexo, tabaco, animales con pelo, fumadores o nº de hermanos Riesgo de asma a los 7,5 años: Comparación cohorte expuesta vs control - Asma acumulado: 30% vs 3%; OR ajustado: 12,7 (3,4 a 47,1) - Asma último año: 23% vs 2%; OR 10,88 (2,51 a 47,11) - Sibilantes recurrentes acumulados: 28% vs 11%; - Sibilantes recurrentes último año: 13% vs 0% - Alguna sibilancia último año: 38% vs 2%, Factores de riesgo de sibilantes: - Cohorte expuesta vs control: ORa: 5,3 (2,2 a 12,5); padres asmáticos: ORa: 3,0 (1,2 a 7,8), varón: ORa: 4,4 (2,0 a 9,8) y mascotas con pelo: ORa: 2,9 (1,3 a 6,6) Factores de riesgo de sensibilización - Cohorte expuesta vs control: ORa: 2,4 (1,1 a 5,5); Ambos padres atópicos: ORa: 5,6 (1,7 a 18,4)	Limitaciones - No es estudio ciego, valora BA grave (no hay criterios de ingreso) para comparar con controles sin BA - Se centra en BA por VRS. - Hace referencia en discusión a otras variables analizadas en otros artículos publicados con esta muestra - Tamaño muestral pequeño Importancia Clínica: evidencia indirecta de que el antecedente de ingreso por BA por VRS se asocia con asma y sibilancias a los 7,5 años Conflictos de intereses. No constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Sigurs ²⁵⁸ 2005 Suecia	Cohortes 4/5 (a,c,d,e)	<p>CI. Cohorte expuesta: 46 lactantes <12 meses ingresados por BA por VRS, con edad media: 116 días.</p> <p>Cohorte control: 92 niños del mismo centro de salud, edad y sexo (2 por caso), sin ingreso Dic/1989 a Abr/1990</p> <p>CE. No constan</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revisión clínica a los 13 años o cuestionario por correo o teléfono - Antecedentes familiares de asma-atopia, ambiente (animales, tabaco), síntomas atópicos, prick-test (alimentos, neuroalergenos), IgE específica (Multi-CAP y Phadiatop), Espirometría (provocación con hiperventilación con aire frío y también prueba broncodilatadora) <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asma a los 13 años (≥3 episodios de sibilantes con diagnóstico médico), sibilantes recurrentes (sin diagnóstico médico) y sensibilización alérgica 	<p>No hay diferencias entre cohortes expuesta y control en antecedentes familiares de asma o alergia, sexo, tabaco, animales con pelo, fumadores o nº de hermanos.</p> <p>Riesgo de asma a los 13 años: cohortes expuesta vs control</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asma actual: 28% vs 3,3%, OR ajustado: 10,1 (3,4 a 29,8) - Asma acumulado: 37% vs 5,4%; OR: 6,8 (2,7 a 17,3) - Asma o Sibilantes recurrentes actuales: 43% vs 7,6%; OR ajustado 9,3 (3,6 a 24,5) <p>Función pulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La espirometría de la cohorte expuesta muestra niveles más bajos de FEV1/FVC (84,8 vs 87,8, p: 0,001), con mayor caída en FEV1 tras provocación con aire frío (6,1 vs 4,6 p: 0,047) <p>Factores de riesgo de sensibilización a los 13 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilización a mascotas según: cohorte expuesta vs control: 31% vs 7%, ORa: 5,6 (2,2 a 14,4) - Cualquier sensibilización: asma en padres ORa: 2,5 (1,1 a 5,3) 	<p>Limitaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - No es estudio ciego, valora BA grave (no hay criterios de ingreso) para comparar con controles sin BA - Se centra en BA por VRS. - Hace referencia en discusión a otras variables analizadas en otros artículos publicados con esta muestra - Tamaño muestral pequeño <p>Importancia Clínica: evidencia indirecta de que el antecedente de ingreso por BA por VRS se asocia con asma y sibilancias a los 13 años</p> <p>Conflictos de intereses. No constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
<p>Simoes²⁵⁹ 2007 Multicéntrico (27 hospitales: España, Alemania, Holanda, Canadá, Polonia, Suecia)</p>	<p>Cohortes 2/5 (c,e)</p>	<p>CI. Cohorte expuesta: 191 prematuros tratados con palivizumab y que no ingresan por VRS, con una media de edad de 19 meses Cohorte control: 230 que no reciben palivizumab (76 habían ingresado con VRS+ antes del estudio). Jul/2001-Mar/2002 CE. Ingreso por infección por VRS previo al inicio en grupo tratado, >35 s de gestación, displasia broncopulmonar, ventilación mecánica, enf cardíaca o renal o hepática, convulsiones, inmunodeficiencia, esperanza de vida <6 meses</p>	<p>Variables evaluadas: - Datos socio-demográficos (ambiente, animales, nº hermanos, tabaco), médicos (ant familiares y personales, medicación, exploración), datos analíticos (Ac anti-VRS, IgE) - Seguimiento de 24 meses desde los 19 meses. Criterio de evaluación: - Desarrollo de sibilancias recurrentes (3 o más en últimos 12 meses) a los 2 años de seguimiento en grupo tratado (al menos 3 dosis de Palivizumab en primeros 12 meses de vida) y no tratado (completo y no ingresado por VRS+)</p>	<p>Al iniciar el estudio hay diferencias significativas entre grupo tratado y no tratado en: peso al nacer (1.360 gr vs 1.620 gr, p<0,01), edad gestacional (29,9 s vs 31,4 s, p<0,001), parto múltiple (25% vs 37%, p<0,05), hermanos en guardería (34% vs 46%, p<0,05), media de hermanos (0,8 vs 1,2, p<0,001), Ac anti-VRS (43,0% vs 29,8%, p<0,01) Riesgo de sibilantes recurrentes: - Grupo tratado vs no tratado: 13% vs 26%; RR: 0,51 (0,33 a 0,78); Grupo tratado vs no tratado y no ingresado: 13% vs 23% Riesgo de sibilantes recurrentes con diagnóstico médico: - Grupo tratado vs no tratado: 8% vs 16%, RR: 0,49 (0,28 a 0,86); Grupo tratado vs no tratado y no ingresado: 8% vs 16% Factores de riesgo de sibilantes recurrentes: OR ajustados - Tratados vs no tratado: ORa: 0,43 (0,23 a 0,76) - Tratados vs no tratados y no ingresados: ORa: 0,45 (0,25 a 0,82) - En modelo de supervivencia hay asociación con: tratamiento con Palivizumab (RA: 0,47, de 0,28 a 0,81) y edad gestacional (por cada semana; RA: 0,87, de 0,78 a 0,97) Factores de riesgo de sibilantes recurrentes con diagnóstico médico: OR ajustados - Tratamiento vs no tratado: ORa: 0,35 (0,18 a 0,68) - Tratados vs no tratados y no ingresados: ORa: 0,35 (0,17 a 0,72) - En modelo de supervivencia hay asociación con: tratamiento con Palivizumab (RR: 0,36, de 0,18 a 0,69), edad gestacional (por cada semana; RR: 0,79, de 0,69 a 0,91) e historia familiar de asma (RR: 2,30, de 1,20 a 4,40)</p>	<p>Limitaciones - Dispersión de la muestra (27 hospitales, 600 niños: 30 niños/hospital); no aportan datos de reparto por hospitales - Al iniciar el estudio hay diferencias en variables importantes entre los grupos: edad gestacional, peso al nacer, presencia de hermanos. - En el grupo control 1/3 de los niños habían ingresado con VRS+ (criterio de exclusión para grupo de palivizumab) - Resultados no se pueden generalizar al niño a término - Estudio no ciego - Al no controlarse el criterio de tratamiento no se puede asumir causalidad - El estudio no permite establecer riesgo asociado a ingreso por bronquiolitis Importancia Clínica; evidencia indirecta de que los prematuros que reciben palivizumab y que no ingresan por infección por VRS, tienen menor riesgo de sibilantes recurrentes en los primeros años. No se puede establecer relación causal por problemas de diseño. No permite evaluar el riesgo asociado a bronquiolitis. Conflictos de intereses. Estudio realizado con beca de Abbott; colaboró en diseño, manejo y análisis de datos</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Sims ²⁶⁰ 1978 Reino Unido	Cohortes 3/5 (a,b,d)	CI: Cohorte expuesta: 35 (de 56) lactantes ingresados con bronquiolitis por VRS en invierno 1967-1968 Cohorte control: 35 niños emparejados por edad, sexo y clase social captados en escuelas CE: retraso mental grave, anomalías congénitas múltiples, domicilio >100 millas	Variables evaluadas: - A los 8 años examen clínico, sexo, peso, talla, hermanos, clase social, y cuestionario de síntomas respiratorios: rinitis, eczema, urticaria o erupción cutánea con alimentos o medicación. Espirometría, PEF, test de ejercicio Criterio de evaluación: - Antecedente de sibilantes, sibilantes en 2 años previos. - Función pulmonar	Cohorte expuesta: 11 casos tenían en RX tórax en su ingreso condensación La cohorte expuesta tenía más hermanos (media 2,1 vs 1,3; p<0,02) y de mayor edad (media 10,9 años vs 8,5; p<0,02) Riesgo de asma a los 8 años (cohorte expuesta vs control): - Antecedente de sibilantes en algún momento (excluido el ingreso): 18/35 vs 1/35; p<0,0005; RR 9 (2,26 a 35,91) - Sibilantes en los 2 años previos sólo 8 expuestos (22,8%). Ninguno requirió visita o ingreso hospitalario. Función pulmonar (cohorte expuesta vs control): - No diferencias en FEV _{0,75} ni VC; - PEF (l/min) 237 vs 265; p<0,02 - FEV _{0,75} /VCx100: 83 vs 87; p<0,05 - Test de ejercicio: se encontró mayor labilidad al esfuerzo con caída del PEF en los casos que en los controles, y en los que tuvieron sibilantes respecto a los que no.	Limitaciones: - No se realiza ajuste por covariables de interés - Evaluación no ciega - No criterios operativos de asma. - Escaso tamaño muestral; no tiene potencia para estimar algunos parámetros Importancia clínica: evidencia indirecta de la existencia de un menor PEF y una mayor hiperreactividad bronquial en los que tuvieron bronquiolitis. Estimaciones no generalizables. No se encontró diferencias en sibilantes recientes. Conflictos de intereses: no constan

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Singleton ²⁶¹ 2003 USA	Cohortes 3/5 (a,d,e)	<p>CI: Cohorte expuesta: 95 casos ingresados por IRA por VRS, <2 años, nativos de Alaska, provenientes de un antiguo estudio caso-control anidado realizado en 1993-1996 (431 ingresados por VRS, Ag rápido o cultivo, <3 años)</p> <p>- Cohorte no expuesta: 113 controles entre sep 1999 y sep 2001, no ingresados por IRA baja, emparejados por edad y localidad</p> <p>CE: no constan</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <p>- Revisión de registros médicos, entrevistas a padres mediante cuestionario estandarizado ISAAC, exploración física, espirometría, muestras suero, cotinina sérica, frotis faríngeo y Rx tórax</p> <p>Criterio de evaluación:</p> <p>- Resultados intermedios: sibilancias, diagnósticos de IRA baja (neumonía, bronquiolitis) y enf reactiva vía aérea o asma, entre 2 y 6 años</p> <p>- Resultados finales: sibilancias actuales (último año), bronquitis crónica (tos productiva de moco mediante entrevista además de uno de los siguientes síntomas durante último año: tos diaria, tos >1 mes, o ≥4 enfermedades con tos) y bronquiectasias (Rx en >2 años) en examen a los 5 a 8 años</p>	<p>Riesgo de sibilancias: Cohorte expuesta vs control</p> <p>- Asma o hiperreactividad bronquial de 2 a 4 años: 27% vs 9%; RR 3,09 (1,57 a 6,08); La asociación disminuyó con la edad, y no fue significativa más allá de los 5 años</p> <p>- Sibilantes actuales a los 5 a 8 años: 41 (43%) vs 41 (36%); no diferencias significativas</p> <p>Riesgo de bronquitis crónica o tos productiva:</p> <p>- Bronquitis crónica: 21 (22%) vs 12 (11%); RR 2,08 (1,08 a 4,01); RR ajustados por Lactancia materna (1,97; 1,02 a 3,83), fumador en casa (1,84; 0,94 a 3,58) y prematuridad (2,10; 1,03 a 3,94)</p> <p>- No hubo diferencias significativas entre cohortes expuesta y control en cuanto a bronquiectasias >2 años 10 (11%) vs 11 (10%) RR 1,08 (0,48 a 2,44) ni FEV₁/FVC <85% (RR 1,64; 0,76 a 3,53)</p> <p>- Casos asociaron significativamente más probabilidad a los 5 a 8 años de tener síntomas respiratorios como tos productiva (RR 1,67; 1,14 a 2,44), tos >1 mes (RR 5,95; 1,34 a 26,5), tos nocturna (1,60; 1,15 a 2,24) y sibilancias con ejercicio (RR 4,70; 1,39 a 15,9), así como tos productiva en examen físico (RR 3,96; 1,12 a 14,0)</p> <p>- Niños con sibilancias tienen más probabilidades de tener H^a familiar positiva de asma (OR 2,11; 1,04 a 4,30), de alergias (OR 2,19; 1,07 a 4,47), pero no eczema (OR 0,89; 0,39 a 2,00)</p>	<p>Limitaciones:</p> <p>- No criterios de exclusión</p> <p>- Mayor proporción de prematuros entre cohorte expuesta que control (p=0,004)</p> <p>- Valoración de efecto no ciega</p> <p>- Tiempo largo de seguimiento sin control</p> <p>- No se detalla el ajuste multivariante, no considerándose variables importantes ni realizándose ajustes múltiples.</p> <p>Importancia Clínica: evidencia indirecta de asociación entre ingreso por IRA por VRS en lactancia y riesgo de tos productiva crónica con o sin sibilancias e IRA bajas recurrentes. Aunque la asociación con sibilancias parece ser transitoria, los niños permanecen en mayor riesgo de tos productiva crónica a la edad de 5 a 8 años.</p> <p>Conflictos de intereses: no constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Soferman ²⁶² 2004 Israel	Cohortes 3/5 (b,c,d)	<p>CI. 19 ingresados entre octubre (cohorte inicial 21) 2001-marzo 2002 por bronquiolitis por VRS (IFD), de 2-14 meses, seguidos durante 12 meses</p> <p>CE: prematuridad, complicaciones en periodo neonatal</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Datos demográficos (sexo, peso RN, lactancia materna, edad ingreso, asma en familiares, hermanos, animales, tabaco) - Concentración de CD14s por IA al ingreso; investigador ciego a resultados sanguíneos - Visitas cada 2 meses durante 1 año <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desarrollo de sibilancias recurrentes al año del ingreso (episodios acompañados de tos y dificultad respiratoria, al menos 1/mes y aliviados por inhalación de β-agonistas y corticoides) 	<p>Niveles CD14s aumentaron con edad paciente al ingreso (P<0,01)</p> <p>Riesgo de sibilantes recurrentes al año:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13/19 (68,4%) con sibilantes recurrentes (al menos 1/mes) . <p>Factores de riesgo de sibilantes recurrentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No diferencias entre grupos con y sin sibilantes en edad media al ingreso, sexo, peso neonatal, número de hermanos, historia familiar positiva de asma o exposición a tabaco. Diferencias importantes no significativas de lactancia materna (casos con sibilantes vs sin sibilantes 46% vs 83%; p=0,18) - Nivel sérico medio CD14s en casos con vs sin sibilantes: 11,243 pg/mL(DE 3,264) vs 14,521pg/mL (DE 1,773); p<0,05 <p>Capacidad predictiva de sibilantes</p> <ul style="list-style-type: none"> - CD14s <11,000 pg/mL; Se: 46%, Es: 83%, VPP:86%, VPP: 42% 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escaso tamaño muestral - No se controlan otras variables de interés - Sólo se consideran bronquiolitis por VRS <p>Importancia Clínica: Evidencia indirecta escasa con alto riesgo de sesgos de que bajos niveles de CD14s se asocian a sibilantes recurrentes al año del ingreso. Escasa capacidad predictiva del punto de corte más eficiente (>11,000 pg/mL)</p> <p>Conflictos de intereses: no constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Stein ²⁶³ 1999 USA	Cohortes 4/5 (a,c,d,e)	<p>CI: 888 niños <3 años (de una cohorte inicial de 1246), nacidos entre 1980 y 1984 e integrantes del estudio de Tucson</p> <p>- Cohorte expuesta: 519 niños con al menos una IRA baja antes de 3 años</p> <p>- Cohorte no expuesta: 369 sin IRA baja</p> <p>CE: no constan</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <p>- Cuestionario: peso al nacer, estudios maternos e historia familiar de asma</p> <p>- IRA baja diagnosticada por médico; 472/519 (90,9%) muestras garganta y frotis nasofaríngeo para cultivo viral e IF: VRS (207), parainfluenza (68), otros agentes (68) (adenov, influenza, Chlamydia, CMV, rinovirus, bacterias, inf mixtas)</p> <p>- Cuestionario a los 6, 8, 11 y 13 años: status tabaco padres y sibilancias</p> <p>- Prick cutáneos a 6 y 11 años; IgE sérica total a 9,3 meses, 6 y 11 años</p> <p>- Función pulmonar a los 11 años</p> <p>Criterio de evaluación:</p> <p>- Sibilancias a los 6, 8, 11 y 13 años infrecuentes (≤ 3 episodios en último año) o frecuentes (>3 episodios en último año)</p>	<p>Riesgo de sibilantes en cohorte expuesta:</p> <p>- Sibilantes infrecuentes a los 6 años 18,9%; a los 8 años 18,6%; a los 11 años 17%; a los 13 años 17,1%; No se detalla el riesgo en grupo control (3,2 y 4,3 veces menor las infrecuentes y frecuentes).</p> <p>- Sibilantes frecuentes a los 6 años 8,2%; a los 8 años 8,3%; a los 11 años 10,3%; a los 13 años 8,7%</p> <p>Factores de riesgo de sibilantes; OR ajustadas</p> <p>- IRA baja por VRS asociada con riesgo aumentado de sibilancias infrecuentes ORa 3,2 (2,0 a 5,0) y frecuentes ORa 4,3 (2,2 a 8,7) a los 6 años, comparado con niños sin IRA baja; Este riesgo disminuyó marcadamente con la edad y no era significativo a los 13 años: ORa sibilantes infrecuentes a los 8, 11 y 13 años 2,5 (1,5 a 4,3), 1,7 (1 a 2,9) y 1,4 (0,7 a 2,7); ORa sibilantes frecuentes: 1,9 (0,9 a 4,2), 2,4 (1,3 a 4,6) y 1,4 (0,7 a 2,6)</p> <p>- No riesgo aumentado en IRA baja por virus parainfluenza</p> <p>- Asociación marginal entre sibilancias infrecuentes e IRA para otros agentes OR 1,8 (1,1 a 2,9), o IRA con tests negativos, OR 1,6 (1,1 a 2,4), que no cambia con edad</p> <p>- Grupo con tests negativos se asocia a sibilancias frecuentes OR 2 (1,1 a 3,5; $p \leq 0,01$), comparado con grupo sin IRA, y también es independiente de la edad</p> <p>- No asociación entre IRA baja y posterior status atópico: no asociación significativa con prevalencia de prick test+ a alérgenos a los 6 y 11 años, ni con concentraciones de IgE sérica total a los 9 meses, 6 y 11 años</p> <p>- IRA baja por VRS asociada con cifras significativamente menores de volumen espiratorio forzado en 1 seg, ajustado para talla y sexo, OR 2,11 (2,05 a 2,15; $p \leq 0,001$), en comparación con niños sin IRA baja, a los 11 años, pero no hubo diferencia en VEF tras inhalación de salbutamol</p> <p>- IRA baja por VRS se asocia significativamente a respuesta a broncodilatadores OR 2,4 (1,0 a 5,8, $p \leq 0,05$), comparado con grupo sin IRA</p>	<p>Limitaciones:</p> <p>- No criterios de exclusión</p> <p>- Falta información sobre las características clínicas de las IRA baja (primer episodio o sucesivo, síntomas de bronquiolitis, gravedad, etc.)</p> <p>- Muestra pequeña para otros virus diferentes de VRS y parainfluenza; No se presenta análisis para el conjunto de IRA baja</p> <p>- Valoración de efecto no ciega</p> <p>- Análisis ajustados no detallados; No se recogen datos de presencia de hermanos, escolarización</p> <p>Importancia Clínica: IRA baja por VRS antes de 3 años es un factor de riesgo independiente para posterior desarrollo de sibilancias hasta los 11 años pero no a los 13. Esta asociación no es causada por riesgo aumentado de sensibilización alérgica</p> <p>Conflictos de intereses: no constan. Trabajo realizado con beca del NHBLI</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Stern ²⁶⁴ 2008 USA	Cohortes 4/5 (a,b,d,e)	<p>CI: 1246 de la cohorte de Tucson de recién nacidos normales (78% de la población) de mayo 1980 a octubre 1984 con seguimiento hasta los 22 años</p> <p>CE: casos con datos incompletos</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al nacimiento: historia familiar de enfermedades respiratorias, hermanos, mascotas, tabaquismo y educación; IgE en sangre de cordón - Visita en consulta hasta los 3 años si síntomas de IRA baja - Cuestionario de sibilantes a los 2, 3, 6, 8, 11, 13 y 16 años; diagnóstico de asma a los 16 años - A los 6 años: IgE (n=460); Función pulmonar (n=526); Prick test (n=629); Fenotipos asmáticos: precoces transitorios (<3 años), persistentes (<3 y 6 años) tardíos (6 años) - A los 22 años: cuestionario (n=858), espirometría con test de broncodilatación (n=456) <p>Criterio de evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sibilantes a los 22 años (en el último año); clasificados como: frecuentes (1-3) o infrecuentes (≥4) - Asma: síntomas + diagnóstico médico. 	<p>Completan el seguimiento a 22 años 858; No diferencias con los no seguidos (388) salvo que son de mayor nivel social, menos fumadores y con más frecuencia de padres blancos no hispánicos</p> <p>Riesgo de asma entre los 16 y 22 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A los 16 años 206 (24%) diagnóstico previo de asma; de los 643 sin diagnóstico de asma 412 (64%) habían tenido sibilantes al menos una vez - Entre los 16-22 años diagnóstico médico de asma 255 (30%); 181 (22%) asma activo (132 asma previo; 49 nuevo diagnóstico); Sibilantes sin diagnóstico de asma: 163 (19%) <p>Factores de riesgo de asma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asma de nuevo diagnóstico: sexo masculino, asma parental, fenotipo tardío o persistente a los 6 años e hiperreactividad bronquial a los 6 años - Asma crónico: sexo masculino, asma parental, eczema a los 2 años, fenotipo tardío o persistente a los 6 años, Prick test a alternaria a los 6 años, función pulmonar a los 6 años e hiperreactividad bronquial a los 6 años - Riesgo ajustado (OR) de asma de nuevo diagnóstico según fenotipo a los 6 años: asma tardío OR 4,6 (1,7 a 12); asma persistente OR 4 (1,2 a 14) - Riesgo ajustado (OR) de asma crónico según fenotipo a los 6 años: asma tardío OR 7,4 (3,9 a 14); asma persistente 14 (6,8 a 28) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A pesar de la amplitud de la cohorte, existe un amplio porcentaje de pérdidas. - No se realiza un análisis diferenciado del riesgo vinculado a la aparición de una primera IRA baja o bronquiolitis. - No se dan detalles de los ajustes multivariantes <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la evolución natural de las sibilancias en la infancia, el asma a los 6 años, durante y tras la adolescencia. Este estudio no permite estimar el riesgo vinculado a una primera IRA baja o bronquiolitis (analizado en otros estudios).</p> <p>Conflictos de intereses: no constan</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Sznajder ²⁶⁵ 2005 Francia	Cohortes, retrospectivo 2/5 (c,d)	CI. Cohorte expuesta: 128 niños <12 m (de 253 elegibles) de que consultaron o ingresaron en 2 Unidades de Urgencias Pediátricas hospitalarias (78+50) entre oct 1993 y mar 1994 por una primera BA. Entrevistados a los 5-6 años CE: pretérminos, VM neonatal, enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita	Variables evaluadas: - Cuestionario telefónico validado a los 5-6 años (ISAAC): ingreso; sibilancias y número de veces, interferencia con sueño, severidad, asma, influencia del ejercicio, tos seca nocturna, rinitis, dermatitis atópica; Familia: número hijos, eczema, rinitis alérgica, asma; Antecedentes: eczema, rinitis alérgica, exposición doméstica tabaco, cuidador - Signos clínicos niños 5-6 años Criterio de evaluación: - Sibilancias, asma y alergia a los 5-6 años	- Hª familiar alergia (rinitis alérgica, eczema y/o asma) en 92 (71,8%), exposición a humo tabaco en 52 (40.6%) con una gran diferencia entre centros (A 26,6% y B 64,0%, p<0,001) - Ingresos 105 (81,2%), ninguno en UCIP, con una edad media al ingreso 5,1m, y 29<3m Riesgo de sibilantes/asma a los 5-6 años: - Al menos un episodio sibilancias en algún momento 97 (75,8%); en 12 meses anteriores a entrevista: 40 (31,3%) - Al menos un ataque de asma último año: 47 (36,7%) - Sibilancias con esfuerzo, 32 (25,0%) - Tos seca nocturna 43 (39,4%) Factores de riesgo de sibilantes/asma - 27 de 47 (57,4%) con al menos un ataque de asma en año anterior tenían Hª familiar asma (p<0,04); no datos del resto. Único factor de riesgo significativo de asma observado en este estudio.	Limitaciones: - Muestra seguida es la mitad de la cohorte original. Riesgo de sesgo. - Grupos de los dos hospitales muy heterogeneos con alto porcentaje de ingresos (en uno de ellos todos ingresaban) - Poder estadístico insuficiente - Valoración de efecto no ciega - Se ha empleado cuestionario de estudio ISAAC pero sin pruebas funcionales ni prick test - No se controlan factores de confusión Importancia Clínica: Evidencia indirecta de alta prevalencia de asma y otras manifestaciones alérgicas en niños que 5 años antes presentaron primera BA en el primer año de vida. No permite estimar el riesgo asociado. Conflictos de intereses: no constan.

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra	Variables evaluadas Criterio evaluación	Resultados. Medidas de impacto (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Importancia Clínica, Conflictos)
Objeto de estudio: Riesgo de asma postbronquiolitis					
Weber ²⁶⁶ 1999 Gambia	Cohortes 3/5 (a,c,d)	<p>CI. Cohorte expuesta: 105 casos <1 año, con IRA baja grave asociada a VRS, ingresados en 2 hospitales</p> <p>- Cohorte control 1: 105 niños emparejados por edad y residencia, no ingresados por IRA baja durante la epidemia de VRS</p> <p>- Cohorte control 2: 102 niños, emparejados por residencia, nacidos tras epidemia de VRS</p> <p>Reclutamiento a principios de 1994 y 1995</p> <p>CE: no constan</p>	<p>Variables evaluadas:</p> <p>- Seguimiento clínico, pasivo, en marco ambulatorio durante 19-25 meses</p> <p>Criterio de evaluación:</p> <p>- A los 19-25 meses enfermedades respiratorias: neumonía (IRA baja con crepitantes sin sibilantes) y/o sibilancias (IRA baja con sibilantes), ingresados o no, posteriores al ingreso por infección por VRS</p>	<p>Edad media al ingreso 4 meses</p> <p>Status nutricional no significativamente diferente entre grupos</p> <p>Duración del seguimiento: 25 meses en casos y cohorte control 1, y 19 meses en cohorte control 2</p> <p>Riesgo de sibilantes a los 19-25 meses: cohortes expuesta vs control 1 y 2:</p> <p>- Sibilantes 14% vs 2% vs 5%; Densidad de incidencia: 9, 3 y 3 casos por 1000 niños y mes.</p> <p>- RDI (razón de densidades de incidencia) ajustada 7,33 (3,10 a 17,54)</p> <p>Riesgo de sibilantes o neumonía: cohortes expuesta vs control 1 y 2:</p> <p>- Neumonía RDI 3,80 (2,73 a 6,10),</p> <p>- Neumonía o sibilantes RDI 3,96 (2,60 a 6,04)</p> <p>- Ingreso con neumonía o sibilantes RDI 3,40 (1,87 a 6,15)</p> <p>- IRA baja por VRS en el seguimiento en 10 niños: 4 casos, 1 en cohorte control 1, y 5 en cohorte control 2; de éstos, ingresaron 1, 1 y 4 niños, respectivamente, por IRA grave</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infraestimación de casos por hallazgo pasivo de casos (revisión de historias) - No es estudio ciego - Sólo analiza IRA bajas por VRS (parece que los otros virus son menos frecuentes). - Las medidas de resultado son muy heterogeneas (incluyen neumonías) - Entorno y muestra de estudio poco representativo de las bronquiolitis en países occidentales - No se detalla el ajuste multivariante, sólo aplicado a la frecuencia de episodios, en el que se ignoran varias covariables de interés. <p>Importancia Clínica: Evidencia Indirecta escasa de asociación entre IRA baja con ingreso en el primer año y nuevas IRA bajas con o sin sibilantes. Dudosamente aplicable a la estimación de riesgo de asma.</p> <p>Conflictos de intereses: financiado en parte por Wyeth-Lederle, y uno de los autores apoyado por una beca de un organismo alemán</p>

Tablas de evidencia de tratamiento: ADRENALINA

a) ADRENALINA SUBCUTANEA

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina subcutánea vs placebo (SF)					
Lowell * 207 1987 USA	ECA 3/5 (a,c,d)	<p>Emplazamiento: urgencias y atención primaria CI: < 24 m, sibilantes en 2 exploraciones físicas separadas al menos 5 min y no uso broncodilatadores CE: enf cardio-pulmonar crónica, FC> 200, FR> 100, letargia, fallo respiratorio <u>ECA (n=30):</u> GI: adrenalina subcutánea (n= 16): 0,01 ml/ Kg, 2 dosis separadas 15 min; 3ª dosis si precisa tras desenmascarar grupo GC: SF subcutáneo (n= 14): 2 dosis separadas 15 min. Se desenmascara y se administra 1 o 2 dosis de adrenalina sc <u>Estudio observacional</u> no consentimiento informado (n=12): Adrenalina sc a misma dosis c/ 15 min (1 a 3 dosis)</p>	<p>Medidas de efecto: -Clínica: RDAI a 0 y 15 min post-tto Mejoría RACS (Respiratory Assesment Change store) si ≥ 4; si < 4, no mejoría; mejoría GC= 7% Análisis subgrupos: - <12 m vs ≥ 12 m</p>	<p>Mejoría RDAI: -Adrenalina vs SF: 56% (9/16) vs 7% (1/14); RAR= 49% (21 a 77); NNT= 2 (1 a 5); p= 0,0067 Mejor RACs en adrenalina vs placebo (p<0,05) Datos pareados: mejoría en 8/14 del grupo placebo tras administración de adrenalina; p<0,01 Análisis por subgrupos: 63% < de 12 m mejoraron vs 92% de ≥ 12m; p≤ 0,05 De total de pacientes (n= 42): 45% mejoraron con 1ª dosis adrenalina, 62% con 2ª dosis y 71% con 3º dosis. Todos los mayores de 18 m mejoraron con 1 dosis No significación estadística en las variables estudiadas para predecir respuesta a adrenalina (gravedad, Tª ≥ 38´3°C, sibilantes previos, historia de atopia)</p>	<p>Límitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muestra de niños con sibilantes, no sólo BA - Los pacientes ambulantes tienen clínica más leve; los ingresados están más graves y, quizás, la acción de adrenalina puede no ser suficiente para mejoría - Menor % de < de 4 meses en el ECA que en el estudio observacional (24% vs 54%) - Comparación pacientes ECA con estudio observacional similares excepto en % BA mod/grave (30% vs 58%) y hospitalización posterior (7% vs 25%) - Comparaciones múltiples, análisis por subgrupos <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: demuestra efectividad de adrenalina sc, al menos un 70% de niños ambulatorios con sibilantes < 2 años. La falta de respuesta a la 1ª dosis no predice la respuesta final. Las variables relacionadas con asma no parecen predecir la respuesta a adrenalina. Identificar asma precoz porque respondan a adrenalina es incierto y se necesitan más estudios prospectivos. En este un 70 % respondió y como máximo se estima que un 50% tendrán sibilantes recurrentes tras un 1º episodio</p> <p>Conflicto de interés: no consta</p>

b) ADRENALINA NEBULIZADA

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs placebo (SF)					
Kristjanson * 267 1993 Suecia, Noruega	ECA multicéntrico (2 centros) 2/5 (a,c)	Emplazamiento: hospital CI: < 18 m con BA (criterios de Court), puntuación clínica ≥ 4 y no dermatitis atópica CE: no consta GI: adrenalina racémica nebulizada (n=15): 0,1 ml si < 5Kg, 0,15 ml si 5 a 6,9 Kg, 0,2 ml si 7 a 9'9 Kg y 0,25 ml si >10 Kg GC: SF nebulizado (n= 14) Adrenalina y SF en 3 ml	Medidas de efecto: -Media puntuación clínica (agitación, FR, FC, tiraje, ACP, color piel, estado general) -SatO2, gases transcutáneos antes y tras inh, 15, 30, 45, 60 min Riesgo basal: Adrenalina vs SF (M, IC 95%): . TcPO2: 7 (5,9 a 8,1) vs 8,3 (7,7 a 8,9), p<0,05 . SatO2 (%): 90,8 (87,9 a 93,7) vs 92,5 (91,3 a 93,7), p>0,05 . TcPCO2: 4,8 (4,5 a 5,2) vs 3,5 (4,1 a 4,9), p>0.05. . Puntuación clínica: 4,5 (4 a 5) vs 4,6 (3,9 a 5,4), p>0,05	a) GI: Mejoría del TcPO2 al comparar antes con inmediatamente post aerosol (p<0,01), 30 min (p<0'001), 45 min (p<0,01) y 60 min (p< 0,05) Un 72% de < 12meses mejoró la TcPo2 ≥ 0'5 Kpa a los 15, 30, 45 y 60 min post aerosol. Mejoría puntuación clínica significativamente en todos los min (15, 30 y 45 min: p<0.01, 60min: p<0.05). Sat O2 mejoró inmediatamente postaerosol (p<0,05), pero no en min 15, 30, 45, 60 (p>0.05) En niños más graves (SatO2 basal ≤93%) la sat permaneció signific mejorada durante la hora post aerosol (p< 0,05). FR media disminuyó significativamente a los 45 min (p<0,05), no en otros momentos. TAS aumento inmediatamente tras inhalación (p<0.05) y a 45 min (p<0.01). No cambios TAD b) GC: Mejoría de TcPO2 al comparar antes con inmediatamente post aerosol (p< 0,01), pero no posteriormente No cambios significativos en SatO2, puntuación clínica, FR ni TA en ningún min. c) Comparación GI vs GC: aumento de TcPO2 en GI comparado con GC a los 30 y 45 min. El aumento de SatO2 respecto al basal fue significativamente mayor en GI comparado con GC a los 15, 30 y 45 min.	Limitaciones: <ul style="list-style-type: none"> - No define bien CE. Incluye también sibilantes recurrentes, no sólo BA - No describe método de aleatorización - Puntuación clínica poco utilizado y no analiza concordancia interobservador, - En el GI, pese a la aleatorización, la TcPO2 basal es menor (p<0.05), así como la SatO2 (p>0.05) que la aleatorización debería haber compensado - No realiza análisis por intención de tratar, ni control de covariables no equilibradas - Escaso tamaño muestral (que no justifica) - No usaron dtco virológico como CI Usaron en la evaluación criterios objetivos y ubjetivos Efectos adversos: palidez en 4 niños con GI vs 1 con GC. Aumento leve y clínicamente poco relevante de TAS a 45 min de GI parece deberse a efecto farmacológico (el aumento justo tras aerosol puede ser por hiperventilación y llanto) Importancia clínica: las mejoras en TcPO2, SatO2 y puntuación clínica observadas en GI son transitorias y no son diferentes a las del GC a los 60 min. Las limitaciones metodológicas del estudio limitan las conclusiones del estudio Conflicto de intereses: no consta. Subvencionando por Fundación

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs placebo (SF)					
Barlas * 268 1998 Turquía	ECA	Emplazamiento: hospital CI: < 2 años con BA leve-moderada 90 pacientes: Humidificación vs salbutamol nebulizado vs prednisona IV vs adrenalina racémica nebulizada vs salbutamol nebulizado +prednisona iv vs budesonida aerosol G11: adrenalina racémica nebulizada (n= 15) 0,1 ml/Kg G12: salbutamol nebulizado (n= 15) 0,15 mg/kg/4 hs G13: prednisolona IV (n=15) 2mg/kg (1 dosis) G14: salbutamol + prednisolona (n= 15) G15: budesonida nebulizada (n= 15) GC: placebo (n=15)	Medidas de efecto: -Puntuación clínica a 1,2 y 4 hs -SatO2 al inicio y cada hora durante tto -Tiempo para mejora -Necesidad de tto adicional -Hospitalización -Complicaciones	Tiempo para mejoría: Menor en grupo salbutamol y adrenalina; estadísticamente significativo El Grupo de adrenalina presenta diferencias significativas respecto a menor necesidad de tto, menos ingresos, mayor aumento de SatO2	Importancia clínica: adrenalina nebulizada racémica es efectiva en el tto de BA leve moderada

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs placebo (SF)					
Abul-Ainine * 269 2002. Reino Unido	ECA 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: 1 mes a 1 año con primer episodio BA (criterios de Court) en los primeros 4 días de enf y necesidad de O2 para SatO2 ≥ 94%, FR ≥ 50 CE: más de 4 días de BA, sibilantes previos, enf crónica pulmonar, neurológica o cardiaca. colapso alveolar, VM GI: adrenalina nebulizada (n=19): 3 mg de L-Adr 1/1000 (3 ml), dosis única GC: SF nebulizada (n=19): 3ml, dosis única Nebulización a 6L/m durante 3 minuto El reclutamiento se demoró 24 h si había tomado corticoides VO y 2 h si había recibido BD inhalados	Medidos a 20 min pre-tto, basal, 20, 40 y 60 min pos-tto Medidas primarias: -Cambios en FR y FC Medidas secundarias: -SatO2 -Puntuación RDAI -Actividad -Efectos adversos Se consideró importante clínicamente un descenso en FR de 7 rpm y/o un aumento en FC de 15 lpm (DE 15 lpm, pot 90%,α 0,05). Los pacientes se ingresaron mínimo 24 h aunque estuvieran aptos para alta para observar efectos adversos: palidez, temblor, arritmias.	Cambio en FR y FC: No se modificó con ningún fármaco en ningún momento (p>0,05) No diferencias intragrupo ni intergrupos (p>0,05) Sat O2: ningún cambio significativo RDAI: ningún cambio significativo -Adrenalina vs SF: 10.3 (8 a 12) vs 11.2 (10 a 13), p=0.4 Actividad: ningún cambio significativo	Límites: - Con una sola dosis administrada, junto el pequeño tamaño muestral, es posible que el estudio tenga escasa potencia estadística - Desconocemos por qué tras estimar tamaño muestral de al menos 21 pacientes por grupo (para mejorar 7 rpm), sólo estudian 19 casos por grupo - Se admitieron pacientes que habían recibido tto broncodilatador más de 2 horas previas al inicio del estudio (considerando inicio de tratamiento a pacientes broncodilatador, y con menor respuesta a 2º dosis de broncodilatador, que no se controlan estadísticamente) - Todos los niños se estabilizaron durante 20 min antes de empezar tto, durante la cual se produjo descenso de la FR (4,3lpm (1,6 a 7; p = 0,003) y en la FC (4,6 lpm (0,4 a 8,8; p = 0,031); SatO2 y RDAI no se modificaron Efectos adversos: no Importancia clínica: adrenalina no puede ser recomendada como tto para niños con BA moderada-grave. Además, los cuidados de enfermería disminuyen la FC y la FR en ambos grupos antes de iniciar la intervención. Usaron la dosis de adrenalina más alta reportada en estudios previos; necesidad de conocer dosis útil Conflicto de interés: espónsor farmacéutico

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs placebo (SF)					
Hariprakash * 270 2003 Reino Unido	ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	Emplazamiento: urgencias CI: 1 m a 1 a con BA (crepitanes inspiratorios + ITRI) CE: RDAI < 3, prematuros < 30 SG, enf crónica cardiopulmonar, inmunodeprimidos, corticoides 24 h previas, acudir de 22.00 h a 8.00 h, necesidad de medidas de soporte mayores que O2 GI: adrenalina nebulizada (n= 38): 2 mg de L-Adr 1/1000, 2 dosis separadas por 30 min (2 ml) GC: SF nebulizado (n= 37): 2 ml, 2 dosis separadas por 30 min Flujo 6L/m	Evaluación cada 15 min durante 2 hs Medida principal: -Ingreso en el hospital a las 2 horas del ttº Medidas secundaria: -Cambios en puntuación RDAI -FR, FC, SatO2 -Eventos adversos	Ingresos: -Adrenalina vs SF: 50% vs 62%; RAR. 12% (- 10 a 35) No diferencia significativa entre Grupo adrenalina y SF en FR, FC, SatO2, RDAI a 30, 60 y 120 min post-tto. Hubo descenso en FR, FC, RDAI y aumento de SatO2 con el tiempo en ambos grupos	Limitaciones: <ul style="list-style-type: none"> - Muy elevado el porcentaje de hospitalización de niños con BA que acuden a urgencias (generalmente < 15% globalmente, 30-40% desde observación de urgencias) - No están definidos claramente los criterios de ingreso hospitalario: aunque refiere que a las 2 h otro médico evaluaba los niños para alta o ingreso si SatO2 < 92%, letargia, incapaces de comer), médico distinto al investigador - No existen diferencias clínicas ni respiratorias que justifiquen una diferencia del 12% en el porcentaje de hospitalización entre GI y GC - Tamaño muestral diseñado para observar una reducción del 50% de ingresos: sería relevante una diferencia del 10-15% pero se hubiera necesitado un tamaño muestral mayor de aproximadamente 70 por grupo - Desproporcionado el porcentaje de ingresos no tuvieron en cuenta el VRS, aunque un análisis retrospectivo demostró % similar de VRS+ en ambos grupos Efectos adversos: no efectos adversos (palidez, taquicardia, vómitos, arritmias) en ninguno. No salió nadie del estudio por efectos secundarios o deterioro clínico Importancia clínica: no útil la adrenalina nebulizada en BA que acude a urgencias Conflicto de intereses: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs placebo (SF)					
Wainwright * 271 2003 Australia	ECA multicéntrico (4 centros) 5/5 (a,b,c,d,e)	Emplazamiento: hospital CI: < 12 m (edad corregida si prematuros) con primer episodio de BA (ITRI, sibilancias con crepitantes y dificultad respiratoria) que ingresa CE: enf. cardio-pulmonar significativa, corticoides por cualquier vía en últimas 24 h, BD en 4 hs previas, necesidad de soporte ventilatorio GI: adrenalina nebulizada (n= 99): 4 mg L adr 1/1000, 3 dosis cada 4 horas GC: SF nebulizado (n= 95): 3 dosis cada 4 horas Flujo 6L/m	Mediciones en admisión, pre- aerosol, 30 min, 60 min post aerosol Medidas primarias: -Duración ingreso, -Tiempo hasta apropiado para alta con criterios establecidos (mínima o nula dificultad respiratorio, no O2 las últimas 10 h y se alimenta bien) Medidas secundarias: -FR, FC, TA, SatO2 -Puntuación de dif respiratoria -Tiempo oxigenoterapia O2 si: SatO2<94% o distres + FR>60 o dificultad alimentación; retirada O2 di StcO2 > 93% con mínimo distres e inicio alimentación Análisis de subgrupos: -VRS+ vs VRS- -Antecedentes familiares atopia	-Duración ingreso y tiempo hasta apropiado para alta: Ratio duración ingreso GI/GC= 0,87 (0,67 a 1,07) -Ratio t hasta apropiado para alta GI/ GC= 0,98 (0,74 a 1,29) No significación duración estancia hospitalaria (p=0,16) ni tiempo hasta apto para alta (p= 0,86) -Niños con O2 y líquidos IV: t hasta apropiado para alta en GI: 136 hs (96,6 a 191,3) vs GC: 80,2 hs (62 a 103,5); p= 0,02 -La diferencia entre duración ingreso y tiempo hasta preparado para alta fue mayor en GC que GI (p= 0,03) -FC: adrenalina aumentó FC a los 30 min (p<0,05) y 60 min (151 lpm vs 138; p<0,001 -No diferencias significativas entre GI y GC en t oxigenoterapia (p=0,64), necesidad UCI (p=0,23), soporte ventilatorio (p= 0, 08), nº pacientes que no completaron tto (p=0,11), FR (p=0,10 a 0'68), TA (p= 0,06 a 0,83); reingresos, otros ttos -No diferencias significativas en puntuación de dif respitoria al comparar pre-aerosoles con 60 min post-aerosoles (p= 0,18 a 0,76) -Puntuación dif respiratoria a 60 min post- aerosoles : GI: 2,44 (1,97 a 2,92) vs GC : 3,35 (2,78 a 3,91) ; p=0,02 -En grupo adr: no dif sig en duración ingreso entre VRS+ vs VRS- (p= 0,11); ni entre AF 1º grado atopia vs no AF (p=0,94)	Limitaciones: - Comparaciones múltiples y análisis por subgrupos. 12% menos de pacientes que los calculados inicialmente. - No se estratificó por gravedad de BA: más niños con enf moderada en GI (31% vs 16%) y más graves en GC (24% vs 18%, p>0.05). Aunque diferencia no estadísticamente significativa, esto podría haber moderado el efecto de adrenalina. - Más niños con necesidad de O2 y fluídos IV en GC, aunque no significativo: esto podría haber aumentado la oportunidad de encontrar diferencia a favor de adrenalina en el ingreso - Se usaron 3 sistemas de nebulización diferentes en los distintos hospitales. Aunque no hubo diferencias significativas en la respuesta a adrelina que indique que la falta de efecto sea por diferentes dosis administradas por los diferentes sistemas Efectos adversos: aumento de FC a 30 y 60 min en GI Importancia clínica: aunque la puntuación de dificultad respiratoria fue significativamente menor a los 60 min de los 3 aerosoles en GI vs GC, la diferencia entre grupos es mínima, clínicamente trivial y no de asocia a descensos en tiempo de ingreso. La adrenalina nebulizada no disminuye la duración del ingreso o el tiempo para alta de niños ingresados por BA. La falta de respuesta a adr entre los niños con antecedentes familiares atopia sugiere que esta no es efectiva entre los niños que tienen alto riesgo de desarrollar asma Conflicto de intereses: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs salbutamol					
Sánchez * 272 1993 Canadá	ECA paralelo 2/5 (c,e)	Emplazamiento: hospital CI: < 12 meses con clínica compatible con primer episodio BA CE: tto previo con broncodilatador, historia previa de sibilancias, enf. cardiorrespiratoria crónica o antecedentes familiares de asma GI1: salbutamol (0,03 ml / kg de 5 mg / ml de solución diluida con 2 ml de SF GI2: adrenalina racémica (0,1 ml / kg de 2,25% diluida con 2 ml de SF Ambas se administraron durante 5 min con O2 de 5 a 7 L/min. Los pacientes (n=24) fueron sedados con hidrato de cloral oral (primera dosis, 80 mg/kg) y 2,5 hs más tarde una segunda dosis (40 mg/kg), y 30 min después de salbutamol o adrenalina (el contrario al recibido antes)	Seguimiento a 0 y 20-30 minutos tras aerosoles Medidas de efecto: -Puntuación clínica (FR, sibilancias, cianosis y músculos accesorios; máxima puntuación 12) -SatO2 - Mecánica Pulmonar: VT, ventilación minuto, compliance, resistencias inspiratorias y espiratorias, tiempo inspiratorio/tiempo total 19 VRS (+), 2 myxovirus, 1 adenovirus y 2 cultivo virus (-)	Puntuación clínica pre-post tratamiento (en cada intervención desde el valor basal): GI1= 5,6 (DE :0,4) vs 5,0 (DE :0,4), p=ns GI2= 5,4 (DE: 0,3) vs 3,8 (DE: 0,3), p<0,001 SatO2 pre-post: GI1: 91,5 (DE: 0,7) vs 92,1 (DE: 0,7); p=ns GI2I: 91,8 (DE: 0,8) vs 93 (DE: 0,7): p= ns Mecánica Pulmonar: -GI1 pre-post: . FR (±SEM)= 47 (1,5) vs 40,8 (0,8); p<0,001 . VM, resistencias, Ti/Ttot, CDYN); p= ns -GI2: pre-post: . FR (±SEM)= 46,5 (1,4) vs 35,5 (0,4) ; p<0,001 . VM: 301 (12) vs 234 (13); p<0,001 . Resistencia insp: 87 (9) vs 56 (4); p<0,001 . Resistencia esp: 111 (10) vs 76 (6); p<0,01. . Resto variables: p= ns No hubo correlación entre el valor basal de toda la mediciones de la resistencia a las vías respiratorias y la puntuación clínica (r = 0,27, p = 0,1).	Limitaciones: - Los criterios clínicos de BA no están definidos - No se especifica el método de aleatorización ni si existe secuencia oculta de aleatorización - No describe suficientemente el cegamiento (una enfermera que no participa en estudio preparó la medicación) - No describe claramente concordancia intra e interobservadores para valoración clínica - No describe variabilidad intra ni intersujeto para la medición de la mecánica pulmonar - Todos los participantes recibieron salbutamol previamente a su inclusión en el ensayo - Pérdidas: 8, por problemas técnicos. No se incluyeron en el estudio (eran 32 y se quedaron en 24: 33,3% de pérdidas) - Es un ECA cruzado: los autores no han tenido en cuenta la posibilidad de presencia de efecto periodo, muy posible dado que la BA es una enfermedad aguda con gran variabilidad en cuanto a la intensidad de los síntomas, independientemente de la intervención recibida Efectos adversos: no se describen, aunque indica que no existieron diferencias entre grupos Importancia clínica: los autores concluyen que la adrenalina racémica es superior al salbutamol en el tto de niños con un primer episodio de BA leve-moderada. Ahora bien, as limitaciones metodológicas de este estudio impiden extraer conclusiones a favor o en contra de la superioridad de una u otra intervención en cuanto a las variables de resultado medidas Conflictos de interés: espónsor farmacéutico

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs salbutamol					
Menon * 273 1995 Canadá	ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	Emplazamiento: urgencias CI: 6 sem a 1 año con primer episodio de sibilancias, SatO2 85-96%, RDAI ≥ 4, clínica de infección viral (T≥ 38°C, coriza) CE: enf cardio-pulmonar crónica, asma, uso previo broncodilatadores, enf grave que requiera UCI, FC>200, corticoides 24 h antes GI1: salbutamol nebulizado(n= 21): 2 dosis (0 y 30 min) de 1,5 mg GI2: adrenalina nebulizada (n= 20): 2 dosis L- adr 1/ 1000 (0 y 30 min) de 3 mg	Medida primaria: -SatO2 tras 10 min FiO2 21% a 0, 30, 60, 90 min Medidas secundarias: -Puntuación clínica (RDAI) -FR, FC a 0, 30, 60, 90 min -Tasa de ingresos -Tiempo ingreso -Alta precoz, reconsulta, efectos adversos.	SatO2 tra 10 min de FiO2 21%: interacción significativa ente tiempo y grupo para la media de SatO2 (p= 0,04) -Salbutamol vs adrenalina: 94% vs 96% a los 60 min; p= 0,02; no diferencias a 0, 30 y 90 min FC: no interacción significativa entre tiempo y grupo para la media FC (p= 0,07). En todos los pacientes mejoró a lo largo del tiempo frente a la basal. -Salbutamol vs adrenalina: 165 lpm (DE: 13) vs 151 (DE:16) a los 90 min; p=0,003 FR: no interacción significativa en tiempo, grupo ni en itiempo-grupo RDAI: cambio significativo en el tiempo -Salbutamol vs adrenalina: 7,8 (DE:2,2) a los 30 min a 7,5 (DE:1,7) a los 90 min vs 7, 6 (DE:1,8) a los 30 min a 6,6 (DE:2,2) a los 90 min; p< 0,0001) No significativo en grupo ni en interacción tiempo-grupo porque ambos grupos mejoraron a lo largo del tiempo Hospitalización: -Salbutamol vs adrenalina: 81% vs 33%; p= 0,003 Estancia urgencias: -Ssalbutamol vs adrenalina: 30,4 hs (DE:27,8) vs 41,5 hs (DE:30,4); p=0,40 Altas en las primeras 4 hs: p= 0,02 (más rápido en adrenalina). Nueva consulta en Urgencias en 24 hs: p= ns N° dosis necesitadas a partir de 90 min y durante 6 horas: -Salbutamol vs adrenalina: 1,4 (DE:1,6) vs 0,4 (DE: 0,9) dosis; p=0,03	Limitaciones: - El único resultado claramente significativo es la diferencia de hospitalización en el GI2 (33%) vs GI1 (81%); p=0.003. No obstante no se han definido los criterios de hospitalización y llama poderosamente la atención que para RDAI, SatO2, FR, FC, sin diferencias clínicamente relevantes existe un porcentaje de hospitalización muy diferente en ambos grupos, siendo además el porcentaje de ingreso muy elevado - Los cambios más significativos fueron los basados en decisiones subjetivas (clínicas) frente a cambios modestos/nulos en variables objetivas (FR, FC, SatO2). En el único momento que se encontraron diferencias de SatO2 fue a los 60 min (96% vs 94%, diferencias clínicamente poco relevantes) - De 81 pacientes con criterios de participar en el estudio, 33 casos no se incluyeron por dificultades para contactar con los investigadores Efectos adversos: mayor incidencia de palidez en GI2 a 30 min (10 pac vs 3; p= 0,01), 60 (8 pac vs 3; p= 0,06) y 90 (4 pacs vs 1; p= 0,13). No vómitos en ningún grupo. No diferencias significativas en temblor Importancia clínica: adrenalina nebulizada es más eficaz e igual de segura que el salbutamol en el tratamiento en urgencias de BA. La adrenalina tiene más beneficios que el salbutamol sobre todo por la menor tasa de ingresos, el aumento de SatO2 a los 60 min, menor FC a los 90 min y altas más tempranas desde urgencias. La necesidad de menor n° de dosis extra en GI2, la menor tasa de ingresos y el menor tiempo en Urgencias probablemente disminuya los costes. Algunos estudios previos han demostrado superioridad de adrenalina vs placebo, este es uno de los primeros en comparar adr con el tto más usado Conflicto de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs salbutamol					
Reijonen * 274 1995 Finlandia	EC 3/5 (a,c,d)	<p>Emplazamiento: urgencias</p> <p>CI: criterios de BQ</p> <p>CE: enf. cardior- espiratoria, tto en 6 h previas con broncodilatadores, insuficiencia respiratoria o pacientes ingresados entre 10PM y 7AM</p> <p>GI1: 1º aerosol de adrenalina nebulizada y a los 30 min aerosol de SF (n= 24)</p> <p>GI2: 1º salbutamol nebulizado y a los 30 min aerosol de SF (n=27)</p> <p>GI3: 1º SF nebulizado y a los 30 min aerosol adrenalina (n=24)</p> <p>GI4: 1º SF nebulizado y a los 30 min aerosol salbutamol (n=25)</p> <p>Dosis: adrenalina racémica: 0,9 mg/Kg; salbutamol: 0,15 (nebulizados con 2 ml de SF con flujo 5L/min de O2 al 100%)</p> <p>Todos recibieron a los 60' de iniciado el tto adrenalina IM (0,01 mg/Kg)</p>	<p>Seguimiento basal y a los 15 y 30 min de cada tratamiento (duración total del estudio 90 min)</p> <p>Medidas de efecto: -FR -SatO2 -Puntuación clínica (RDAI y RACS)</p>	<p>Ninguna diferencia entre los 4 grupos en el RDAI, RACS, FR ni en la SatO2; p>0,20</p> <p>-RDAI: Tras 1º aerosol mejora el RDAI a los 15 min en todos los grupos (p<0,05) excepto en GI3; a los 30 min mejoría todos grupos (p<0,05). Mejoría del RDAI a los 15 min de adrenalina IM sólo en los grupos tratados anteriormente con adrenalina nebulizada racémica (GI1 y GI3, p <0,05), que no se mantiene a los 30 min (corta duración)</p> <p>-RACS: Tras aerosol de adrenalina el RACS mejora: GI1: a 15 min: + 3,5 (2 a 5) vs + 0,4 (-1 a +1.8), p=0,01; a los 30 min: + 2.8 (1.2 a 4.5) vs + 0.2 (-1.3 a +1.7), p=0.06 GI3: a 15 min : +1.4 (-0.2a +3) vs +2.6 (1.1 a 4.2): p>0,05; a los 30 min: +0.17 (0.2 a 3.4) vs +4.0 (2.3 a 5.7), p=0.06</p> <p>No diferencias en RACS a los 15 ni 30 min en los grupos que recibieron salbutamol y SF (p>0,20).</p> <p>-FR: Mejoría significativa de FR en todos los grupos a los 15 min (p<0,001 en GI1 y p<0,05 en resto de los grupos), que no se observa a los 30 min (p>0,05)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se especifica el método de aleatorización ni si existe secuencia oculta de aleatorización - Incluye un 13% de pacientes con historia previa de sibilancias (entre 8% y 15% según grupos) pese a aleatorizar separadamente el antecedente de sibilancias, lo que puede condicionar una buena respuesta de broncodilatadores en posibles pacientes asmáticos no diagnosticados (tampoco realiza análisis multivariable para controlar covariables no equilibradas en la aleatorización) <p>Efectos adversos: tras adrenalina IM taquicardia transitoria a los 15 min sin relevancia clínica (aumento 4,5-6,5%) que no se observa a los 30 min</p> <p>Importancia clínica: evidencia de baja calidad que respalda el uso de salbutamol o adrenalina indicando que esta última es eficaz para mejorar la escala clínica sólo a corto plazo (15 min)</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs salbutamol					
Okutan * 275 1998 Turquía	EC doble ciego controlado con placebo ? (no revisable, pues solo datos en la carta al editor)	Emplazamiento: ? CI: 3-18 meses con BA CE: no posible conocer en la carta al editor Total n= 45 G11: adrenalina nebulizada (n=?): 0.2ml/kg/dosis G12: salbutamol nebulizado (n=?): 0.15mg/kg/dosis GC: similar con placebo (n= ?) Flujo O2 a 7l/min. Medicación administrada tras sedación con hidrato de cloral	Mediciones a 15, 30, 45, 60 y 120 minutos tras el tto Medidas de efecto: -Puntuación clínica (RDI) -FR, FC, SatO2	Mejoría significativa (p<0,05) de RDI y FR a los 30, 60 y 120 min en G11 y a los 30, 45, 60 y 120 en G12 respecto a GC No diferencias significativas entre G11 y G12	Limitaciones: - No posible delimitar, pues no se encuentra artículo (en turco) Efectos adversos: no se constatan Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el beneficio a corto plazo de los broncodilatadores respecto al placebo, pero no posible valorar si las diferencias son clínicamente relevantes Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs salbutamol					
Bertrand * 276 2001 Chile	ECA 4/5 (a, b, c, d)	Emplazamiento: hospital CI: < 1 a con primer episodio de sibilantes, dificultad respiratoria, RxT compatible con BA CE: prematuros, enf pulmonar o cardiaca crónica, ITRI en últimos 3 m, broncodilatadores o esteroides en último mes G11: salbutamol nebulizado (n= 14): 2,5 mg (0,5 ml + 3.5 ml SF), cada 2- 4 h según criterio médico G12: adrenalina nebulizada (n= 16): L-adr 1/1000 0,5 mg (0.5 ml + 3.5 ml de SF), cada 2- 4 h según criterio médico Flujo: 6-8 L/m Criterios de retirada del estudio: reacción adversa (taquicardia, temblor, aumento de FC o TA), precisa más de 2 aerosoles cada 2h, ingreso en UCI, petición de los padres	Seguimiento diario, antes y en los 20 min tras aerosol hasta alta Medidas de efecto: -Cambios puntuación clínica (Clinical Scoring System: FR, tiraje, sibilantes, %O2 suplementario para sat 94-97%; máxima puntuación= 12) -SatO2, duración oxigenoterapia -Duración hospitalización -Efectos adversos	Cambios en puntuación clínica: Mejoría significativa en el primer día ingreso respecto al basal en G12 (5,1 [DE: 0,4] a 4,2 [DE: 0,4]; p=0,025) no en G11 (5,8 [DE: 0,5] a 5,5 [DE: 0,4]; p=0,6). En resto de días diferencias no significativas en ninguno de los grupos Adrenalina disminuye puntuación clínico a menos de 5 puntos más rápido que salbutamol (p< 0,02); pero tras 72 h de ingreso no hubo diferencias significativas entre ambos grupos Duración hospitalización. -Salbutamol vs adrenalina: 5,2 días (DE: 1,0) vs 4,2 días (DE: 1,1); p=0,11 AI 4° (k2= 4,69; p= 0,03) y 5° día (k2= 5; p=0,02) había significativamente más pacientes ingresados del G11 que de G12 Duración oxigenoterapia (en días, necesario para SatO2>94%): -Salbutamol vs adrenalina: 4,5 días (DE: 1,2) vs 3,1 días (DE: 1,1); p= 0,07 Reingresos en 2 semanas post-alta: ninguno	Limitaciones: - Inicialmente los pacientes del G11 tienen mayor FR, FC y puntuación clínica que los del G12 (aunque no existan diferencias significativas para cada una de las variables) - Escaso tamaño muestral Efectos adversos: 3 atelectasias en G11 vs 0 en G12. Aumento FC en G11 vs G12 en 2° día, pero no clínicamente relevante:153 lpm (DE:2,9) vs146 lpm (DE:4); p= 0,02 Importancia clínica: adrenalina es más eficaz (e igual de segura) que salbutamol en el manejo inicial de BA. En cualquier caso considerar una evidencia indirecta, debido al escaso tamaño muestral (dichos resultados no son consistentes con otros estudios similares con mayor tamaño muestral) y a que el efecto sobre la puntuación clínica se demuestra en el primer día, pero no se mantiene a lo largo del tiempo. Conflicto de intereses: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs salbutamol					
Patel * 277 2002 Canadá	EC 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: < 12 meses por primer episodio BA hospitalizados y con SatO2<95% con aire ambiental, mala alimentación con o sin deshidratación, letargo, taquipnea ≥ 70 rpm, o la impresión global de la necesidad de ingreso</p> <p>CE: > 12 meses, historia previa de sibilancias o uso de broncodilatador, procedencia de UCI, <34 SG, enf. cardiopulmonar, inmunodeprimidos, haber recibido profilaxis frente al VRS</p> <p>GI1: salbutamol nebulizado (n = 50): 0,03 ml/Kg/dosis</p> <p>GI2: adrenalina racémica nebulizada (n=51): 0,03 ml/Kg/dosis de</p> <p>GC: SF nebulizado (n=48): 0,03 ml/Kg/dosis</p> <p>Toda medicación se repitieron cada 1 a 6 h (según criterio equipo médico) y a flujo de O2 con 6-7l/minuto.</p>	<p>Seguimiento 2 veces al día (durante su estancia hospitalaria. Entrevista telefónica a los 7 días</p> <p>Medida primaria: -Duración estancia hospitalaria</p> <p>Medidas secundarias: -Tiempo desde admisión hasta normalización de hidratación (> 15 ml/Kg/12h), oxigenación (StaO2>95% con aire) y mínima dificultad respiratoria medido mediante escala de síntomas RDAI</p> <p>-Reingresos</p> <p>-Visitas urgencias o pediatra A.Primaria</p> <p>-Efectos adversos</p> <p>Riesgo basal: Frec resp: 56 (DE: 15) FREC cardiaca: 154 (DE: 19) Escore RDAI: 7 (rango: 0-14) SaO2: 96% (DE:4%) Neumonía en RxT (n, %): 12 (29%)</p>	<p>Duración hospitalización: -Salbutamol vs adrenalina vs SF: 59,8 hs (DE: 62), vs 61,4 (DE: 54) vs 63,3 (DE: 47); P = 0,95</p> <p>Horas hasta SatO2>95%: -Salbutamol vs adrenalina vs SF: 25 (37) vs 33 (42) vs 36,6 (56); p=0,50</p> <p>Horas hasta adecuada hidratación: -Salbutamol vs adrenalina vs SF: 35,1 (DE: 44) vs 38,4 (DE: 42) vs 47,6 (48); p= 0,40</p> <p>Horas hasta RDAI≤4: -Salbutamol vs adrenalina vs SF: 34,6 (DE: 34) vs 45,7 (DE: 55) vs 36,8 (DE: 44); p= 0,40</p> <p>Horas hasta frecuencia nebulizaciones < cada 4 horas: -Salbutamol vs adrenalina vs SF: 16,3 (DE: 30) vs 31,1 (DE: 48) vs 34,3 (46); p=0,08</p> <p>No diferencias en reingresos, visitas a urgencias ni A.Primaria</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicialmente se estimó un tamaño muestral de 59 pacientes por grupo, finalmente se analizaron 50 vs 51 vs 48 pacientes. Posible falta de potencia estadística - El estudio comprende pacientes VRS+ (71%) y VRS- (39%) - Ausencia de análisis multivariable para corregir desequilibrios entre grupos. <p>Efectos adversos: no se describen, aunque indica que no existieron diferencias entre grupos en taquicardia, temblor e hipertensión</p> <p>Importancia clínica: este estudio aporta evidencia de buena calidad que constata la ausencia de diferencias en la duración de la estancia hospitalario entre los diversos grupos de comparación, por lo que no se recomienda el uso rutinario de salbutamol o adrenalina nebulizada en primer episodio de BA</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs salbutamol					
Ray * 278 2002 India	EC 2/5 (a,d)	<p>Emplazamiento: urgencias</p> <p>CI: 2 meses a 2 años con BA (criterios de Court): primer o segundo episodio de dificultad respiratoria y sibilancias asociadas con evidencia clínica de enfermedad respiratoria viral</p> <p>CE: h^a de dos o más episodios de dificultad respiratoria previos, enf crónica cardiovascular o respiratoria previas, prematuridad o VM en el período neonatal, h^a familiar de asma, cuadros graves</p> <p>GI1: adrenalina nebulizada (n=45): 0.1ml/kg/dosis</p> <p>GI2: salbutamol nebulizado (n=46): 0.15mg/kg/dosis Tres dosis de cada 20 minutos. Medicación diluida en 3 ml SF y oxígeno a 8 L. A las tres horas de observación se decidió ingreso o alta</p> <p>El estudio fue diseñado para detectar una diferencia de al menos el 5% en la SatO2 entre los dos fármacos</p>	<p>Medidas primarias: -SatO2 al inicio y 10 min después de cada dosis -FR, FC -Puntuación clínica (RDAI + Yale) al inicio y 10 min después de la última dosis</p> <p>Medidas secundarias: -Ingreso hospitalario (tras observación 3 horas en área de urgencias) 90 5 < 12 meses. La media de edad de los niños fue 5,15 meses en el grupo A y 5,62 meses en el Grupo B.</p>	<p>SatO2 pre-postratamiento: GI1: 90,6 (DE: 9,9) vs 98 (DE: 4,3); p <0,001 GI2: 91,1 (DE: 9,9) vs 93,9 (DE: 9,9); FC pre-postratamiento: GI1: 152 (DE:13,5) vs 175 (DE:14,6);p <0,001 GI2: 152 (14,6) vs 161 (14,1); p <0,001 FR pre-postratamiento: GI1: 73,7 (DE:7,8) vs 52,2 (DE:9,2);p <0,001 GI2: 73,7 (DE:9) vs 60,5 (DE:19,8); p <0,001 RDAI pre-postratamiento: GI1: 13,8 (DE:3,1) vs 5 (DE:3,5); p <0,001 GI2: 13,2 (DE: 2,9) vs 7,2 (DE: 3,8); p <0,001 YALE pre-postratamiento: GI1: 18,1 (DE:4,2) vs 10,6 (DE:4,5); p<0,0001 GI2: 17,4 (DE:4,5) vs 13,3 (DE:4,6); p <0,001 SatO2: -Adrenalina vs salbutamol: pretto: 90,1% vs 91,1%;p= ns. A los 30 min: 95,7% vs 93,2%; p= ns. A los 50 min: 97,5% vs 94,1%; p<0,001. Postto: 98,1% vs 93,9%; p<0,001 Crisis moderadas/graves pasan a leves/normales tras el tratamiento: -Adrenalina vs salbutamol: 54,5 % (24/44) vs 26,01% (12/46); p<0,001 Pacientes con hipoxia que lograron SatO2> 93% al final del tratamiento: -Adrenalina vs salbutamol: 15/19 vs 5/14; p <0,01 Ingreso hospitalario: -Adrenalina vs salbutamol: 13,3 % (6/45) vs 30,4 % (14/46); p= 0,02, RAR: 17,1 (0,5 a 33), NNT: 6 (3 a 200),</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se especifica el método de aleatorización ni si existe secuencia oculta de aleatorización - No enmascaramiento - Incluye pacientes con 2º episodio de sibilancias y un 10% de casos en pacientes > 12 meses, que podrían tratarse de pacientes asmáticos (aunque excluye los casos con historia familiar de asma), que pueden responder bien a broncodilatadores - La decisión de hospitalizar se tomó 2 horas después de terminar el tratamiento broncodilatador <p>Efectos adversos: incremento no relevante de la FC (15% tras GI1 y 9,5% GI2) , sin casos de arritmias, temblores ni otros efectos secundarios</p> <p>Importancia clínica: en este estudio adrenalina es más eficaz que salbutamol. Sin embargo, los problemas metodológicos pueden tener influencia directa en la puntuación clínica y en la decisión del ingreso hospitalario. Pensamos que la mejoría en SstO2 y FR observadas tras adrenalina y salbutamol puede estar condicionada por la inclusión de pacientes con 2º episodios de sibilancias y 10% > 12 meses (que podrían sugerir asma), variable no controlada</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs salbutamol					
Mull * 279 2004 USA	ECA 4/5 (a, b, c, d)	<p>Emplazamiento: urgencias</p> <p>CI: 0-12 mese con primer episodio de sibilancias agudo, con ITRS previo, enfermedad moderada (RDAI 8 a 15)</p> <p>CE: > 1 años, sibilantes previos, enf cardiopulmonar crónica, uso previo broncodilatadores, T^a> 38°C en < 2 m, si deterioro clínico y necesitaban otros tto, si tto se demoró más de 10 min de cuando le tocaba</p> <p>G11: adrenalina racémica nebulizada (n=34): 0,9 mg/Kg, 3 dosis (0, 30 y 60 min)</p> <p>G12: salbutamol nebulizado (n= 32): 0,15 mg/kg, 3 dosis (0, 30 y 60 min) Flujo: 6L/m</p>	<p>Mediciones a 0, 30 y 60 min, se administró tto y se continuaron mediciones a 90, 120 y 150 min</p> <p>Medida principal: -Puntuación clínica (RDAI). Significativo clínicamente si RDAI mejora en ≥3</p> <p>-FR</p> <p>Medidas secundarias: -SatO2, FC -Tiempo hasta alta de Urgencias -Tasa ingreso -Readmisión en 72 h posteriores</p> <p>Riesgo Basal G11 vs G12: FC: 157,9 lpm (DE: 19,4) vs 158,5 (DE: 15,2), p >0,05 FR: 53,8 rpm (DE: 13,5) vs 55,7 (DE: 16,5), p >0,05 RDAI: 10,1 (DE: 1,4) vs 10,0 (DE: 2,0), p >0,05. Concordancia Interobservador RDAI: 0.73 SatO2: 96,6% (DE: 4,1)% vs 97,5 (DE: 2,3), p>0.05</p>	<p>Mejora en RDAI: -Adrenalina vs salbutamol: 2,2 puntos en GC vs 2,6 en GI; p= ns</p> <p>FR: -Adrenalina vs salbutamol: a los 30 min 46 rpm vs 53 rpm; RR -6,26 (-11,36 a -1,15); en resto de minutos no diferencias significativas</p> <p>T medio para alta de urgencias: -Adrenalina vs salbutamol: 90 min (IQ 60, 120) vs 120 min, (IQ 92,5, 157,5); p= 0,01</p> <p>Tasa ingreso: -Adrenalina vs salbutamol: 47,1% vs 37,5%; RR 1,25 (0,71 a 2,22); RAR 9,6 (-14,2 a 33,3)</p> <p>Tasa readmisión: -Adrenalina vs salbutamol: 18,8% vs 42,1%; OR 0,45 (0,14 a 1,41)</p> <p>Todos los pacientes mejoraron a lo largo del tiempo en: RDAI (p<0,001), FR (p<0,01), SatO2 (p=0,02).</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escaso tamaño muestral. Los autores comentan que el tamaño muestral se calculó para determinar mejora del RDAI>2, y que no se potencia para la comparación de otras variables - Se exclúan los datos si deterioro clínico y necesitaban otros ttos o si tto se demoró más de 10 min de cuando le tocaba (que no los refiere en el texto) <p>Efectos adversos: 1 paciente GI con palidez, nadie con temblor; 6 vómitos (19% G11 vs 15,6% G12)</p> <p>Importancia clínica: los pacientes tratados con adrenalina experimentan el mismo grado de mejoría en puntuación clínica, FR, SatO2 que los tratados con salbutamol; sin embargo, el tiempo para encontrarse mejor para ofrecer el alta desde Urgencias es menor en los tratados con adrenalina</p> <p>Conflicto de intereses: subvencionado por la industria farmacéutica, aunque se hace constar que no influyó en ninguna fase del estudio</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs salbutamol					
Langley ²⁸⁰ 2005 Canadá	ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	Emplazamiento: hospital CI: 6 meses a 2 años, ingresados con dtco clínico BA y padres capaces de cooperar (hablar, leer y escribir inglés, teléfono en casa, no previsto mudarse en un mes) CE: dtco asma, enfermos críticos, enf cardiopulmonar crónica, alergia a metabisulfito sódico, FC> 200 lpm, uso previo de corticoides, simpaticomimeticos o IMAOs G11: adrenalina racémica nebulizada (n=31): 0,5 ml cada 1-4 hs o antes según clínica G12: salbutamol nebulizado (n=31): 1,5 mg si >10 kg, 1,25 mg si 6- 10 Kg, 0,75 mg si <6 Kg, cada 1-4 horas o antes según clínica Flujo: 5-7 L/m	Seguimiento de constantes y efectos adversos durante aerosolterapia, en hora posterior y diario. RDAI basal y diario. Seguimiento telefónico a la semana: síntomas, patrón ingesta, efectos adversos, si visita a médico, URG o reingreso Medida principal: -Mejoría de media RDAI (medido por la enfermera) Medidas secundarias: -Duración ingreso -FC -Síntomas una semana tras alta -Efectos adversos Análisis subgrupos: -VRS+ vs VRS- Riesgo basal G11 vs G12: Edad: 5,49 m vs 3,32 m; p>0.05 RDAI: 7,35 (6,52 a 8,19) vs 8,29 (7,24,9,34); p >0.05 SatO2: 94,6% vs 93.3%: p>0.05 VRS (+): 81.5% vs 78.6%; p>0.05	RDAI: Adrenalina disminuye significativamente el RDAI al 2º día y durante la estancia global vs salbutamol (p=0,02) Sibilantes: Adrenalina produce mejoría significativa en sibilantes al 2º día de ingreso vs salbutamol (p=0,01) y durante la estancia global (p=0,02), pero no en el resto de los días de forma puntual SatO2: -Adrenalina vs salbutamol: (96,2% vs 93,8% (p=0,03) al 3º día de ingreso; pero esta diferencia no es significativa cuando se comparan los grupos en el resto de días o en la estancia global Duración de ingreso: -Adrenalina vs salbutamol: 2,6 días (2 a 3,2) vs 3,4 días (2,6 a 4,2); p>0,05 Síntomas una semana tras alta: Más 50% padres perciben clínica, 40% come menos de lo habitual, pero no diferencia significativa entre ambos grupos No diferencias significativas en duración ingreso o RDAI al diferenciar VRS+/-	Limitaciones: - No define claramente el concepto de BA, si bien más del 80% fueron VRS (+). Es un estudio con alta incidencia de VRS (+) en ambos grupos (en otros estudios menores porcentajes de infección por VRS) - Los niños ingresados tienen infección más establecida y por ello puede que no respondan a tto, mientras que los ambulatorios si podrían responder - Es posible que ECA de mayor tamaño pudiesen detectar pequeñas reducciones en t ingreso Efectos adversos: no diferencias significativas entre grupos. Palidez y temblor más frecuente en G11 y vómitos en G12, pero no significativo. Importancia clínica: adrenalina mejora la dificultad respiratoria en ingresados por BA respecto al salbutamol y es segura, si bien no acorta significativamente la estancia hospitalaria. La mayoría de estudios previos usa dosis únicas o autolimitadas a primer día; en este se usan durante todo el tto porque parten de la base de que adrenalina es tto sintomático (mejora el edema de mucosa, pero no altera el curso natural). Necesidad de más estudios para saber cuántas dosis, cada cuánto y qué cantidad. La clínica asociada a BA persiste percibida por los padres al menos una semana tras alta hospitalaria Conflicto de intereses: no. Subvencionado por Fundación y Centro de Investigación

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs salbutamol					
Ralston ²⁸¹ 2005 USA	ECA 3/5 (a,c,d)	<p>Emplazamiento: urgencias</p> <p>CI: 6 semanas a 24 meses con BA(sibilancias y síntomas de ITRS superior y/o fiebre (> 38°C) que presentan RDAI ≥ 4</p> <p>CE: prematuridad, antecedentes de sibilancias o asma, enfermedad crónica y uso previo de esteroides, pacientes inestables (FC> 200 lpm y/o FR> 90 rpm), RDAI > 15 y SatO2 constante <70% con aire ambiental</p> <p>G11: salbutamol nebulizado n = 23): 5 mg</p> <p>G12: adrenalina racémica nebulizada (n=17): 5 mg</p> <p>GC: SF nebulizado (n=25) Toda medicación nebulizadas con oxígeno a 6L/m y diluidas en 3 ml. Dos dosis, 0 y 30 min, se administra una 3ª dosis a los 60 min si: RDAI> 8 o SatO2 <90%</p>	<p>Evaluación a los 0, 30 y 60 minutos, y a los 90 minutos si 3 dosis</p> <p>Medida primaria: -Necesidad de ingreso hospitalario (criterio médico). La necesidad de O2 domiciliario se consideró como ingreso hospitalario. Riesgo GC de ingreso: 20% y de O2 domiciliario 44%</p> <p>Medidas secundarias: -FC, FR, RDAI y SatO2 a los 0, 30 y 60 min del aerosol (a los 90 m si 3 dosis de fármaco) -Necesidad de hospitalización o visitas a urgencias en las 24 horas siguientes En 3 casos se violó el protocolo y hospitalizaron en el grupo de SF.</p> <p>Riesgo basal FC: 155 (DE: 19) FR: 57 (DE: 10) Escala RDAI: 8 (DE: 2) Riesgo de ingreso: 20% Riesgo de O2 domiciliario: 44%</p>	<p>Ingreso hospitalario: -Salbutamol vs SF: 26% (DE: 12) vs 20% (DE: 11); IAR: 6 (-18 a 30) -Adrenalina vs SF: 12% (DE: 12) vs 20% (DE: 11); RAR: 8 (-14 a 30) -Salbutamol vs adrenalina: 26% (DE: 12) vs 12% (DE: 12), RAR: 14 (-38 a 9)</p> <p>Necesidad de O2 domiciliario: -Salbutamol vs SF: 35% (DE: 9) vs 44% (DE: 10); RAR: 9 (-18 a 37) -Adrenalina vs SF: 47% (DE: 10) vs 44% (DE: 10); IAR: 3 (-28 a 34) -Salbutamol vs adrenalina: 35% (DE: 9) vs 47% (DE: 10), RAR: 12 (-18 a 43)</p> <p>Ingreso + O2 domiciliario: salbutamol: 61 (DE:); adrenalina 59 (DE: 8); SF: 64 (DE)</p> <p>Dos ingresaron pasadas 24 h (1 epinefrina, 1 albuterol).</p> <p>No se encontraron diferencias en las variables secundarias</p> <p>Análisis univariado demostró que el oxígeno solo prevé la saturación de ingreso en el hospital</p>	<p>Limitaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consideración especial en este estudio: fue realizado en una ciudad situada a 1.700 metros de altitud y una de las posibilidades terapéuticas era dar de alta al niño a su domicilio pero con O2 domiciliario - A efectos prácticos, los autores juntaron ingresos hospitalarios + envío con O2 domiciliario como una sola variable principal (ingreso hospitalario) - Estimador tamaño muestral en relación a ingreso hospitalario sobredimensionado - Pequeño tamaño muestral. Desequilibrio en "n" de los grupos poco justificado - La secuencia de aleatorización se mantuvo oculta pero el sistema de aleatorización utilizado no fue adecuado (hubiera sido deseable una aleatorización por bloques) - Considera variable principal a hospitalizar (20% casos) o dar de alta a domicilio con oxígeno (42% de los casos). Mínima información sobre variables secundarias - No se analizó la concordancia entre varios observadores en valoración escala RDAI <p>Efectos adversos: 2 pacientes de G11 cursaron FC> 200 lpm mantenida (1 hospitalización, 1 oxígeno domiciliario)</p> <p>Importancia clínica: la nebulización de adrenalina racémica o salbutamol no tiene efecto sobre la necesidad de ingreso y/o O2 domiciliario en BA. El escaso tamaño muestral y la poca consistencia y heterogeneidad en la variable principal restan gran validez a los resultados</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina nebulizada vs salbutamol					
Beck ²⁸² 2007 Israel	ECA 3/5 (a,b,d)	Emplazamiento: urgencias CI: 2 a 12 meses con primer episodio de dificultad respiratoria y .Ag VRS+ por ELISA en lavado nasofaríngeo por ELISA CE: <2m, enf cardiopulmonar u otra enf crónica G11: adrenalina nebulizada (n=12): 1 mg, dosis única G12: salbutamol nebulizado (n= 15): 2,5 mg, dosis única Flujo: 5L/m	Medidas antes de tratamiento y a los 10 y 30 min postratamiento Medidas de efecto: -Sonidos pulmonares medidos por ordenador (S 91% y E 89% para sibilantes) -Puntuación clínica, FC, FR, SatO2 -Porcentaje sibilantes y de crepitantes por ciclo respiratorio	Sonidos pulmonares: No diferencias significativas en cuantificación objetiva de sibilantes/ crepitantes por análisis computarizados intragrupo ni entre grupos antes, a los 10 y 30 min Puntuación clínica y SatO2: No diferencias significativas intragrupo ni entre grupos antes, a los 10 y 30 min FR y FC: Diferencias a favor de adrenalina a los 10 min en menor FR (p<0,04) y a los 30 min en menor FC (p<0,02) al comparar con salbutamol	Límites: - Escaso tamaño muestral. Este estudio tiene un tamaño diseñado para evaluar el método acústico, pero se necesitan estudios de mayor tamaño para detectar correlación entre la medida computarizada y puntuación clínica en la respuesta al tto en BA - Las medidas clínicas son subjetivas e imprecisas por lo que medidas fisiológicas objetivas pueden ser más útiles. Efectos adversos: no constan Importancia clínica: no se pudo demostrar ningún efecto significativo con adrenalina ni con salbutamol, ni diferencia entre ambos; midiendo tanto fenómenos objetivos como subjetivos (clínica). Se encontró una pequeña diferencia significativa estadísticamente a favor de menor FC y FR en G11, de escasa trascendencia clínica. El análisis de sonidos pulmonares computarizados es factible en niños con BAy provee una medida cuantitativa no invasiva de sibilantes y crepitantes. En estudios previos se ha correlacionado significativamente la medida computarizada de los sonidos pulmonares con la gravedad del asma. Necesidad de más estudios para clarificar el papel de la cuantificación de sonidos pulmonares como herramienta en el seguimiento de niños con enfermedad respiratoria aguda Conflicto de intereses: no

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Estudio pre/postadrenalina y función pulmonar					
Carlsen ²⁸³ 2000 Noruega	EC 0/5	<p>Emplazamiento: hospital (tanto hospitalizados como ambulatorios)</p> <p>CI: niños con BA (criterios de Court)</p> <p>CE: BA grave, hª de sibilancias recurrentes y presencia o antecedentes de dermatitis atópica</p> <p>GI: adrenalina racémica nebulizada (n= 9): 0,2 ml de la solución 20 mg/ml diluidos en 2 ml de SF</p> <p>Se realiza estudio pre/post adrenalina a 9 pacientes con BA y estudio comparativo de 16 pacientes con BA vs 7 controles sanos (participantes en otro estudio que constituyeron el grupo control)</p>	<p>El estudio pre/post adrenalina se realizó antes y tras 15 minutos de la administración de adrenalina nebulizada</p> <p>Medida principal: -Razón tiempo necesario para alcanzar pico del flujo espiratorio tidal/tiempo espiratorio total (tPTEF/tE)</p> <p>Medidas secundarias: -Función pulmonar (volumen tidal, volumen espiratorio, mesoflujos espiratorios y tiempo del pico de flujo espiratorio sobre el total del tiempo espiratorio), -Puntuación clínica (no definida) -FR y SatO2 al momento 0 y 30 min tras administrar adrenalina</p>	<p>Estudio pre/post adrenalina (n=9): -Volumen espiratorio: 6.9 ml (5,7-8,1) vs 8.2 ml (7.0-9.5); p <0.001 -tPTEF/tE: 0.08 (0,04 -0,12) vs 0,19 (0,13-0,25); p=0.007 -TEF50: 107.4 (77.5-137.4) vs 191.1 (119-162); p=0.003 Bronquiolitis (16) vs grupo control (7): -Volumen espiratorio: 6.4 ml (5.5-7.2) vs 8.7 ml (7.9-9.6); p=0.04 -tPTEF/tE: 0.08 (0.05-0.10) vs 0.31 (0.18-0.43); p <0.001 No describe resultados de la escala clínica (e indica que hay diferencias significativas)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudio abierto, escala clínica poco usual que indican mejora tras adrenalina sin datos estadísticos - Escaso tamaño muestral y no se justifica el cálculo del tamaño muestral - Ausencia de aleatorización, de enmascaramiento, de control de los desequilibrios entre grupos (de los que sólo se dan edad en meses y peso). El grupo de control no tenía BA <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: estudio experimental con serias deficiencias metodológicas, que concluye que la función pulmonar mejora con adrenalina racémica. No es conveniente, dadas las limitaciones metodológicas, dar mucho crédito, ni a favor ni en contra de la intervención</p> <p>Conflictos de interés: no constan</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Estudio pre/postadrenalina y función pulmonar					
Numa ²⁸⁴ 2001 Australia	EC abierto no controlado 1/5 (a)	Emplazamiento: cuidados intensivos CI: < 2 años en VM por infección por VRS, FC < 200 lpm, no tratados con broncodilatadores en las últimas 12 horas Se incluyeron 17 pacientes que consecutivamente ingresaron en UCI con los criterios de inclusión (fueron excluidos 2 pacientes: 1 por no disponer de consentimiento informado y 1 por problemas técnicos) CE: no constan GI: estudio pre/post adrenaliza nebulizada (n=15): 0,5 mg/Kg de solución 1mg/ml (dosis máxima 5 mg). Todos los pacientes recibieron vecuronio o pancuronio, además de sedación con morfina y/o midazolam	Medidas de efecto: -Función pulmonar (técnica oclusión al final de la espiración) -Resistencias pulmonares (R) -Compilanse (C) -Índice de oxigenación (IO) -Índice de ventilación (IV)	Estudio pre/post adrenalina (n=15) Rslow en cm H2O/ml/sg: 0.427 (0.075-1.079) vs 0.198 (0.063-0.663); p=0.0015 Rfast en cm H2O/ml/sg:0.167 (0.0097-0.237) vs 0.116 (0.054-0.198); p=0.018 Ctotal em ml/cm H2O/ kg: 0.389 (0.27-1.00); p= 0.17. IO: 0.052 vs 0.081; p= ns IV: 30.0 vs 32.6; p= ns Mejorías vs empeoramiento pre/post adrenalina: Rslow: mejoría: 87% Rfast: mejoría: 70% Ctotal: mejoría 40% IO: 60% mejoraron y 40% empeoraron IV: 53% mejoraron y 40% empeoraron Incrementos significativos de FC y TA intraarterial tras adrenalina: FC: 145 (94 a177 lpm) vs 164 (118 a 203 lpm); p<0.0008. TA sistólica: 78 (62 a 105) vs 87 (62 a 136); p=0.0057, TA media: 53 (41 a -73) vs 59 (36 a 103); p=0.005. TA diastólica: p= ns	Limitaciones: - Escaso tamaño muestral y no se justifica el cálculo del tamaño muestral - Estudio abierto, gran variabilidad en las mediciones, escasa trascendencia gasométrica de los cambios en la mecánica pulmonar, incluye casos con sibilancias previas y un caso con DBP, y 5 pacientes que previamente habían recibido corticoides Efectos adversos: elevación significativas de FC y TA, aunque clínicamente no relevantes. Importancia clínica: de baja calidad, que sugiere que la epinefrina nebulizada mejora la resistencia sistémica pulmonar pero no la oxigenación ni los índices de ventilación. Probable escasa relevancia clínica de los resultados en cuanto a duración de días en UCI (hecho no valorado) Conflictos de interés: no consta

c) Revisiones sistemáticas sobre ADRENALINA

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina vs placebo o broncodilatadores					
Hartling ²⁸⁵ 2004 14 estudios: Canada (3) Turquía (1) USA (2) Australia (1) Chile (1) R.Unido (2) Finlandia (1) Suecia /Noruega (1) India (1) (Los 14 ECA incluidos en la RS están señalados con * en cada tabla previa)	RS con MA de ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	Búsqueda: MEDLINE, EMBASE y Cochrane Central Register of Controlled Trials hasta diciembre 2000 de ECA que Comparen adrenalina frente a placebo u otros broncodilatadores, en < 2 a con BA y al menos un resultado cuantitativo Estudios: 14 ECA: 8 ECA de adrenalina vs placebo (5 en hospitalizados y 3 ambulatorios) y 8 de adrenalina vs salbutamol (4 en hospitalizados y 4 ambulatorios)	Variables primarias: -Puntuación clínica -SatO2 -Tasa de ingresos -Duración hospitalización Variables secundarias: -FR, FC, TA, actividad -Tiempo con O2, tiempo desde admisión hasta oxigenación normal y/o ingesta adecuada, flujo de oxígeno, pCO2 -Mecánica pulmonar -Mejoría clínica Datos dicotómicos: OR Puntuaciones clínicas: diferencias de medias estandarizadas (DME) Datos continuos: diferencias de medias ponderados (DMP)	1.- Adrenalina versus placebo: 1.1.- Pacientes hospitalizados (5 ECA): Puntuación clínica 60 min: DME -0,52 (- 1,00 a -0,03) 1.2.- Pacientes ambulatorios (3 ECA): Puntuación clínica 60 min: DME -0,81 (- 1,56 a -0,07) SatO2 30 min: DMP 2,79 (1,5 a 4,08) FR 30 min: DMP -4,54 (-8,89 a -0,19) FC 30 min: DMP 11,8 (5,2 a 18,4) Mejoría clínica: OR 25,06 (4,95 a 16,92); NNT 2 (1 a 3) Ingresos: OR 0,51 (0,18-1,42) 2.- Adrenalina vs salbutamol: 2.1.- Pacientes hospitalizados (4 ECA): FR 30': DMP -5,15 (-6,83 a -3,46) 2.1.- Pacientes ambulatorios (4 ECA): SatO2 60 min: DMP 1,91(0,38 a 3,44) FC 90 min: DMP -14 (-22,95 a -5,05) FR 30 min: DMP -5,15 (-6,83 a -3,46) FR 60 min: DMP -7,76 (-11,35 a -4,17) Mejoría clínica: OR 4,51 (1,93 a 10,53) Ingresos: OR 0,40 (0,12 a 1,33) Palidez 30 min: OR 6,00 (1,33-27,00)	Limitaciones: <ul style="list-style-type: none"> - Resultados exploratorios, pues pocos ECA, de diferente validez interna (moderada calidad: media de 3 en la escala de Jadad) y de pequeño tamaño muestral. El MA puede no tener poder suficiente para detectar diferencias significativas. - ECA de diferente validez interna (Jadad: 6 ECA < 3, 4 ECA =3, 4 ECA > 3) - Gran heterogeneidad en los estudios con escasos tamaños muestrales (entre 30 y 194 pacientes). - Diferentes escalas clínicas de evaluación ((6 escalas diferentes, 8 ECA el RDAI; 2 de ellos no hacen evaluación clínica) - La mayoría de los ECA hacen una evaluación y seguimiento muy cortos de la variable resultado (4-6 horas). Tres ECA hacen un seguimiento a largo plazo - Sólo 5 ECA informan el método de aleatorización; 12 son doble ciego, pero sólo 5 informan un método correcto de doble cegamiento - Sólo 2 estudios evaluaron por intención de tratar y 4 informaron de retiradas vs casos excluidos del análisis - En algunos estudios se observó que 10-15% de pacientes reingresaron por sibilancias en los meses posteriores (post-bronquiolitis?, se trataba inicialmente del primer episodio de asma en vez de BQ?) Efectos adversos: ningún estudio informó de efectos adversos de la adrenalina; sólo se destaca mayor palidez a los 30 min en un ECA Importancia clínica: las diferencias significativas detectadas en la adrenalina (frente al placebo y/o salbutamol) es más favorable en pacientes ambulatorios que en hospitalizados. Estas diferencias pueden ser debidas a distinto grado de la enfermedad, con más resistencia al tratamiento por parte de los niños más graves. No pruebas suficientes para apoyar su uso en BA hospitalizadas. Estudios con escasos tamaños muestrales que no permiten análisis de subgrupos (vías, dosis, nº administraciones, etc). Necesidad de ECA amplios multicéntricos, de alta calidad y escalas sensibles a cambios clínicos y variables a más largo plazo Consistencia: deficiente, por posibles asociaciones casuales por

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ADRENALINA					
Intervención: Adrenalina vs placebo o broncodilatadores					
					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 Conflictos de interés: no; financiado el grupo de estudio por Alberta Heritage Foundation for Medical Research. 3 ECA financiados por industria y en 4 no referido
Zhang ²⁸⁶ 2005 Brasil 7 ECA: Reino Unido (2) Australia (2) Chile (1) Canadá (1) USA (1)	RS de ECA 3/5 (a,b,c) - adr 1/1000 5 mg vs adr racémica 0,5 ml (n= 28).	Búsqueda: MEDLINE, LILACS y Cochrane (Enero 49 a Julio 94) de ECA comparando adrenalina nebulizada /1/1000) con otros tratamiento en <18 años con dtco de BA o laringotraqueo -bronquitis Estudios: 7 ECA (n= 238) 6 hospitalizados 1 urgencias a) 5 ECA adrenalina en BA: - 4 mg x 3 dosis vs SF (n=95) - 3 mg x 2 dosis vs SF (n= 74) - 3 mg x 1 dosis vs SF (n=38) - 0,5 mg/ 2-4 h vs salbutamol 0,5 ml (n=30) - 3 mg x 2 dosis vs salbutamol 0,3 ml (n=42) b) 2 ECA adrenalina en laringotraqueobronquitis: - 4 mg x 1 dosis vs budesonida (n= 66)	Valorar seguridad de L-adrenalina nebulizada Medida principal: -Efectos en TA, FC Medidas secundarias: -Efectos adversos.	FC: Aumento de 7 a 21 lpm en 2 de 5 ECA: - Adr mg x 3 dosis vs SF: aumento de FC a los 30 min de 13 a 21 lpm, a los 60 min de 10 a 15 lpm. (p<0,05). - Adr 3 mg x 1 dosis vs SF: Aumento de FC de unos 7 lpm a 40 min de nebul con adr (p<0,05). - Adr 1/1000 5 mg vs adr racémica 0,5 ml: descenso FC frente a basal de 5 lpm a 30 min y 10 lpm a 60 min con L-adr. No figura valor p - Resto de ECA dif no significativas TA: - Adr 4 mg x 3 dosis vs SSF: aumento TAS (p=0,06) y TAD (p=0,83) en 5 mmHg a los 30 min - Adr 1/1000 5 mg vs adr racémica 0,5 ml: descenso medio de 6 mmHg en TAS y TAD a 60 min tras L-adr. No figura valor p - No estudiado en resto ECA.	Limitaciones: - Gran variabilidad en las dosis administradas y edad de los pacientes. Un ECA usado no aporta niveles de significación Otros efectos adversos: Palidez: - Adr 3 mg x 2 dosis vs salbutamol 0,3 ml: En grupo adr incidencia mayor de palidez a 30 min (47,6% vs 14,3%, p<0,05); a los 60 min mayor pero no significativo (38,1% vs 14,3%, p=0,06) - Estudiado en otros 2 ECA: no significativo Otros (hiperactividad, vómitos, eritema, sudor, diarrea, epistaxis): estudiados en un ECA, no significativo Importancia clínica: demuestra seguridad en el uso de adrenalina en niños con inflamación obstructiva de vía aérea. 2/ 5 estudios con L-adrenalina ≥ 3 mg demostraron un pequeño aumento significativo en FC, pero clínicamente es irrelevante y bien tolerado. Usaron protocolo Cochrane para seleccionar los ECA, lo que garantiza la evidencia y evitar errores. Ningún efecto adverso grave y no abandonos por efectos secundarios Conflictos de interés: no consta

Tablas de evidencia de tratamiento: ANTIBIÓTICOS

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ANTIBIÓTICOS					
Intervención: Antibióticos vs no tratamiento o placebo					
Field ²⁸⁷ 1966 Irlanda	ECA 3/5 (a,b,d)	Emplazamiento: hospital CI: tos paroxística, coriza, sibilancias espiratorias y aumento de FR CE: no consta GI: amoxicilina oral (n= 28): 125mgr cada 6 hs GC: placebo (n=24): (no se describe) cada 6 hs Otro tratamiento: adrenalina, 16mgr tres veces al día.	Medida principal: -Duración de síntomas; riesgo GC: 6.05 días Medidas secundarias: - Cultivo bacteriano de garganta positivo; riesgo GC: 68% - Serología VRS (solo a 18/44)	Duración de síntomas (media): -Antibióticos vs control: 6.36 vs 6.05 días. DM: 0.31días (EE: 0.57), p= n.s Cultivo bacteriano de garganta positivo: -Amoxicilina vs control: 56% vs 68%. RAR: - 12.4 (-41 a 16.1). p= n.s Serología virus sincitial: positiva en 10/18	Limitaciones: - Pérdidas de un 15 % que no se incluyen en los resultados. No análisis por intención de tratar - Niños más pequeños en el grupo de tratamiento: 12 <3 meses vs 5 en GC; niños entre 3-6 meses: 5 en GI y 10 en GC; niños mayores de 6 meses: 8 en GI y 4 en GC - No sabemos la edad máxima de los niños. - No se calculó el tamaño de la muestra Efectos adversos: no consta Importancia clínica: estudio con limitaciones metodológicas importantes (muestra escasa y dudosa potencia para demostrar lo que pretende). Aun así los resultados son coherentes con el conocimiento actual sobre la no utilidad de los antibióticos en la BA Conflictos de interés: no constan

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ANTIBIÓTICOS					
Intervención: Antibióticos vs no tratamiento o placebo					
Friis ²⁸⁸ 1984 Dinamarca	ECA multicéntrico (2 centros) 4/5 (a,b,d,e)	Emplazamiento: hospital CI: 1m-6 años diagnosticados de neumonía por crepitantes a la auscultación o condensación en RxT CE: duración enfermedad > 7 días o con tto antib, enf crónica pulmonar o cardíaca, retraso mental, enf. oncológicas. Dificultad respiratoria grave o cianosis, requerimientos de VM o oxígeno o sospecha de sepsis. GI: antibióticos IV (n= 72): ampicilina en < 2 años; penicilina en >2 años y eritromicina en alérgicos, durante 6 días GC: no antibióticos (n=64)	Medida principal: -Duración fiebre; riesgo GC: 39 hs Medidas secundarias: -Duración de hospitalización; riesgo GC: 5.6 días - FR: riesgo GC: 46 rpm - Condensación radiológica; riesgo GC 80% - Rehospitalizaciones; riesgo GC: 3% - Síntomas durante 3 semanas posteriores: fiebre (riesgo GC 32%), distres respiratorio (GC 35%), tos (GC 57%), otalgia (GC 6%), erupciones cutaneas (GC 0%), síntomas gastrointestinales (GC 24%), atención médica (GC 24%), tratamiento antibiótico después del 10º día (GC 8%) Análisis de subgrupos: -Niños VRS positivos	Duración fiebre [media (intervalo)]: -Antibiótico vs placebo: 20.5 (0-157) vs 39 (0- 189) hs; p= n.s Duración de hospitalización: -Antibiótico vs placebo: 4,9 vs 5.6 días; p= ns FR: -Antibiótico vs placebo: 48 vs 46 rpm; p= ns Condensación radiológica: -Antibiótico vs placebo: 81% vs 80%; p= ns Rehospitalizaciones: -Antibiótico vs placebo: 3% vs 3%; p= ns Síntomas durante 3 semanas posteriores: -Antibiótico vs placebo: fiebre (28% vs 32%), distres respiratorio (25% vs 35%), tos (59% vs 57%), otalgia (6% vs 6%), erupciones cutaneas (14% vs 0%), síntomas gastrointestinales (31% vs 24%), atención médica (30% vs 24%), tratamiento antibiótico después del 10º día (9% vs 8%); p= ns	Limitaciones: - No cegamiento de los pacientes Efectos adversos: no consta Importancia clínica: aunque es un trabajo con escasa muestra, los resultados concluyen con cierta potencia que el uso de rutina de antibióticos en los niños de < 6 años ingresados por BA/ neumonía no está indicado. Conflictos de interés: no constan

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ANTIBIÓTICOS					
Intervención: Antibióticos vs no tratamiento o placebo					
Klein ²⁸⁹ 1995 Sudáfrica, Francia, Bélgica y Alemania	ECA multicéntrico 1/5 (b)	Emplazamiento: hospital CI: 3 meses-10 años, > 7 kg de peso, T ^a > 38°C con RxT anormal, signos o síntomas de infección aguda del tracto respiratorio inferior. CE: alergia a beta- lactámicos, tuberculosis, bronquiectasias, anomalías congénitas respiratorias, neumonía nosocomial, uso de antibióticos parenterales o uso antbs 18 hs antes G11: cefpodoxima proxetil oral (n= 234): 8 mg/kg/día (dosis fijas según franjas de edad) 2 veces al día 10 días G12: amoxicilina- clavulánico oral (n=114): 40/10 mg/kg/día (dosis fijas según franjas de edad) 3 veces al día 10 días	Medida principal: -Eficacia clínica: normalización de la RxT y sin signos clínicos de infección Medidas secundarias: -Eficacia bacteriológica in vitro sobre cultivos positivos	Eficacia clínica: -Cefpodoxino vs amoxicilina-clavulánico: 91.3 vs 96.7% Eficacia bacteriológica (evaluado sólo en 36 pacientes): -Cefpodoxino vs amoxicilina-clavulánico: 96.4 vs 100%	Limitaciones: - No especifica claramente que se entiende por eficacia clínica. - Sólo se obtuvieron muestras para cultivos en 59 pacientes - Pérdidas 65% de pacientes - Rango muy variable de dosis de antibióticos usados en función del peso: 5-12 mg/kg/día cefepodoximo vs 25-53 mg/kg/día en amoxicilina - Niños más pequeños en el G11: 1'8 años vs 3.1 años en G12 (p=0.028) - La edad máxima de inclusión es de 10 años y el rango de edad incluye hasta 11.5 años - No se calculó el tamaño de la muestra Efectos adversos: 3.9% en G11 vs 7% en G12, pero no especifica cuales. Tuvieron que suspender el tratamiento 4 niños en G11 (2 niños broncoespasmo, uno vómitos y otro enfermedad viral) vs 2 en G12 (1 niño vómitos, diarrea y rash y otro gastroenteritis) Importancia clínica: es un trabajo con baja calidad metodológica, con muchas pérdidas de seguimiento y con dosis de amoxicilina-clavulánico inferiores a las usadas en la práctica clínica habitual Conflictos de interés: no constan

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ANTIBIÓTICOS					
Intervención: Antibióticos vs no tratamiento o placebo					
Tahan ²⁹⁰ 2007 Turkía	ECA 3(2?)/5 (a, b?, c)	Emplazamiento: hospital CI: ≤7m con primer episodio de sibilancias y dificultad respiratoria con retracciones, hospitalizados, VRS + por IFD de aspirado nasofaríngeo CE: enfermedad cardiaca, FQ, DBP, corticoides en las 24 hs anteriores al inicio o broncodilatadores 4 antes del inicio GI: claritromicina oral (n=12): 15 mgr/kg diaria x 3 semanas. GC: similar con placebo (n=9)	Medida principal: -Horas de hospitalización [media (rango intercuartil)]; riesgo GC: 88 (72-100) -Horas con O2; riesgo GC: 72 (52-80) -Días de tt0 con beta2agonistas; riesgo GC: 7(5-7) Medidas secundarias: Cambios (prett0-3 semanas post tt): - IL-4 - IL8 - Eotaxina - IFN γ - Tasa readmisión a los 6 meses ; riesgo GC: 4 (44.4%) - Sibilancias tras el alta. (hasta 6m); riesgo GC: 4 (44.4%)	Horas de hospitalización [media (rango intercuartil)]: -Claritromicina vs placebo: 51(48-68) vs 88 (72-100), p< 0.05 Horas con O2. [media (rango intercuartil)]: -Claritromicina vs placebo: 31 (28-42) vs 72(52-80), p < 0.05. Días de tto con beta2agonistas [media (rango intercuartil)]: -Claritromicina vs placebo: 5(4-7) vs 7(5-7); p < 0.05 No se aportan datos numéricos, sólo se pueden ver los resultados en las tablas y no se pueden calcular IL-4: disminución significativa en GI (p<0.05); no disminución significativa en GC. IL8: disminución significativa en GI (p<0.05); no disminución significativa en GC. Eotaxina: disminución significativa en GI (p<0.05); no disminución significativa en GC IFN γ: no se detectó en ningún niño Tasa de readmisión: -Claritromicina vs placebo: 1(8.3%) vs 4(44.4%); p<0.05. Sibilancias tras el alta. (hasta 6m): -Claritromicina vs placebo: 1(8.3%) vs 4(44.4%); p<0.05.	Limitaciones: - Muestra pequeña - Se hizo una "aleatorización simple" (no se explica cómo), por una enfermera - Pérdidas de 3/15 en GI y 6/15 en GC por inicio de tto con corticoides, sin análisis por intención de tratar. - Pérdidas altas: 30% Efectos adversos: no constan Importancia clínica: estudio con grandes limitaciones y escasa potencia debido poca muestra. Es necesario nuevos estudios para confirmar el aparente efecto beneficioso de la claritromicina en la BA Conflictos de interés: no consta

Revisión sistemática sobre ANTIBIÓTICOS

Autor Año	Diseño Calidad	Muestra	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
ANTIBIÓTICOS					
Intervención: antibióticos orales vs placebo					
Spurling ²⁹¹ 2007 1 estudio: Irlanda	RS con MA de ECA 4/5 (a,b,c,d)	Búsqueda: Cochrane, Medline, EMBASE y Current contents , hasta marzo – sept 2006, de ECAs comparado antibiótico frente a placebo en niños <2 a. con bronquiolitis (diagnostico clínico) 1 ECA: ampicilina vs placebo, en niños hospitalizados	Medida principal: -Duración de síntomas -Fallecimiento	Duración de síntomas: Antibiótico vs placebo: 9.54 d vs 9.7 días; p: ns Mortalidad: no hubo fallecimientos en ninguno de los grupos	Limitaciones: - No se encuentran limitaciones en la búsqueda, que se realizó por especialistas, a pesar de que solo se encontró un estudio de 1966 - La calidad metodológica fue la mínima admitida: no se especifica si se ocultó la asignación, la asignación no fue ciega para el médico responsable del paciente ni el personal de estudio, hubo pérdidas superiores al 15% y no se especifica si se realizó análisis por intención de tratar Efectos adversos: no constan Evidencia directa: no se encuentra evidencia que justifique el uso generalizado de antibióticos para el tratamiento de la BA (aunque los autores indican que debe tenerse en cuenta que el resultado se basa únicamente en un estudio). Es poco probable que se hagan estudios aleatorizados en un futuro comparando el tratamiento con antibiótico frente a placebo en niños con BA aunque estos estudios podrían realizarse en pacientes seleccionados Conflicto de intereses: no consta

Tablas de evidencia de tratamiento: BROMURO DE IPRATROPIO

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
BROMURO DE IPATROPIO					
Intervención: bromuro de ipatropio nebulizado vs placebo (SF), salbutamol					
Schuh ²⁹² 1992 Canadá	ECA 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: urgencias</p> <p>CI: 6-24 meses con primer episodio de BA (ITRS con sibilancias y dificultad respiratoria - taquipnea \geq 40 rpm, tiraje-).</p> <p>CE: BA grave: cianosis, taquipnea > 90 rpm, historia VM o de tratamiento con broncodilatadores o episodios previos de sibilancias, enfermedad cardiopulmonar concomitante, aspiración recurrente, distrés respiratorio que comenzó \geq 2 semanas antes</p> <p>G11: salbutamol + bromuro ipratropio (n= 36): 0,15 mg/kg de S + 250 μg/dosis bi (1 ml) en 3 ml de SF</p> <p>G12: salbutamol + SF (n= 33) 0,15 mg/kg de S + 1 ml de SF en 3 ml de SF</p> <p>Se administraron dos dosis de ambas intervenciones, separadas por 1 hora</p>	<p>Medidas del efecto:</p> <p>-Descenso de la FR desde la basal hasta 120 min después (se consideró clínicamente relevante un descenso de la FR entre grupos de \geq 8 rpm)</p> <p>-Puntuación clínica basado en el tiraje (máximo 3 puntos) y las sibilancias (máximo 3 puntos): puntuación máxima: 6</p> <p>-Buen respondedor: paciente que presentó descenso de la FR en un 15% o más respecto al valor basal y /o descenso de al menos 1 punto en puntuación clínica</p> <p>-SatO₂, FC</p> <p>-Porcentaje de ingresos</p>	<p>Descenso FR a los 120 min:</p> <p>-Salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: 10,6 (DE: 9,9) vs 8,6 (DE: 10,2); p=0,42)</p> <p>Descenso en puntuación tiraje:</p> <p>-Salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: 0,92 puntos vs 0,82; p=0,33</p> <p>Descenso en puntuación sibilancias:</p> <p>-Salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: 0,95 puntos vs 0,85; p=0,42</p> <p>SatO₂:</p> <p>-Grupo salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: incremento 0,25 (DE: 1,9) vs 0,33 (DE: 2); p= ns</p> <p>FC:</p> <p>-Salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: incremento 6,8 (DE: 19,5) vs 11,7 (DE: 19,8); p= 0,86</p> <p>Buenos respondedores:</p> <p>-Salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: 55,5% vs 54,5%</p> <p>Porcentaje ingresos:</p> <p>-Salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: 47,2% vs 30,3%; RR: 1,4 (0,8 a 2,6); IAR: 13,9% (-9,6 a 37,4%)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Los 3 niños que finalmente se excluyeron debían pertenecer al grupo placebo dado que la asignación aleatoria se hizo por bloques (ambos grupos de comparación debían estar compuestos por 36 niños). Aunque estos niños no se contabilizaron en los resultados finales, su reducido número hace improbable que sean fuente de sesgo. Los motivos por los que fueron excluidos no parecen relacionados con la intervención asignada. No se analizó la concordancia entre observadores a la hora de medir FR o escala de síntomas. Si bien, la mayoría de los niños (43) fueron evaluados por un solo médico. El resto fue evaluado por 5 médicos más <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: aportan evidencia sólida sobre la ausencia de eficacia del bromuro de ipatropio unido al salbutamol (frente a sólo salbutamol) en niños atendidos en urgencias por BA</p> <p>Conflictos de interés: no consta. Estudio financiado por el propio hospital en que se realizó el trabajo</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
BROMURO DE IPATROPIO					
Intervención: bromuro de ipatropio nebulizado vs placebo (SF), salbutamol					
Wang ²⁹³ 1992 Canadá	ECA diseño factorial 1/5 (b)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: 2m-2 años con primer episodio de BA. Ingreso a criterio del médico de urgencias, tras "falta de respuesta" a salbutamol nebulizado</p> <p>CE: enf cardíaca o pulmonar crónica subyacente, niños derivados de otros centros, con deterioro clínico rápido, no consentimiento</p> <p>G1: salbutamol nebulizado (0,15 mg/kg en 2 ml de SF) seguido 1h más tarde de SF (n= 14)</p> <p>G2: SF nebulizado (0,03 ml/kg) seguido de bromuro de ipatropio (125 µg en ≤6m o 250 µg en >6m) (n= 15)</p> <p>G3: salbutamol + bromuro de ipatropio nebulizados, según dosis ya indicadas arriba (n= 17)</p> <p>GC: SF nebulizado, según dosis ya indicadas arriba (n= 16)</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SatO2 - Puntuación clínica de síntomas que valoraba FR, sibilancias, retracciones y estado general (puntuación máxima: 12 puntos); riesgo GC: 6 puntos (intervalo: 3-11) - Duración ingreso 	<p>Los resultados se muestran en figuras (no resultados cuantitativos numéricos)</p> <p>SatO2: -Mejoría SaO2 en niños del grupo GI3 vs I1 (p=0,002) o GI2 (p=0,04) No diferencia entre GI3 vs GC (p >0,1) No dif estadísticamente significativas entre grupos con fármaco activo vs GC en puntuación de síntomas o duración de hospitalización (no se ofrece valor de p).</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se describe el método de aleatorización, aunque el estudio se describe como tal y la lista de aleatorización permaneció oculta (servicio de farmacia hospitalario). Así, el criterio de calidad "b" es dudoso • Ausencia de cálculo a priori del tamaño muestral (muestra pequeña). No constan los tamaños de cada grupo de comparación. No análisis multivariable para corregir desequilibrios de aleatorización • Explicación confusa del diseño: "todos" los participantes, según se describe, recibieron la "droga 1" (S+SF) seguido, 1h después, de "droga 2" (BI+SF). Estas intervenciones se repitieron cada 4 h. No se comprende cómo se une esto a las cuatro intervenciones que se efectuaron (ver columna "muestra") <p>Efectos adversos: 2 niños pasaron a UCI tras deterioro posterior a tto con GI3; uno de ellos fue puesto en tto con rivabirina. Un niño del GC presentó deterioro tras administrar SF y recibió, para intentar mejorar su estado, S nebulizado; un niño asignado a GI1 experimentó deterioro y recibió teofilina y corticoides</p> <p>No se especifica bien qué se entiende por deterioro. Es de suponer que los autores se refieren a aumento de la dificultad respiratoria y/ desaturación O2, pero no se especifica</p> <p>Importancia clínica: estudio con muchas limitaciones, que no ofrece evidencia de buena calidad. No se constató mejoría clínica estadísticamente significativa entre intervenciones analizadas en puntuación de síntomas y SatO2</p> <p>Conflictos de interés: uno de los autores recibió una beca Lilly durante el periodo en que se realizó el estudio</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
BROMURO DE IPATROPIO					
Intervención: bromuro de ipatropio nebulizado vs placebo (SF), salbutamol					
Milner ²⁹⁴ 1995 Francia	ECA 0/5	Emplazamiento: hospital CI: taquipnea, hiperinsuflación, tiraje, crepitantes en la auscultación, RxT que excluía fallo cardiaco o neumonía CE: no se especifican GI: bromuro de ipatropio nebulizado (n= 34): 250 µg nebulizado cada 6 hs GC: SF nebulizado (n= 32): similar pauta La edad media del GI fue 145 semanas y 61,8% VRS + y en el GC fue 113 semanas y 75% VRS +	Medidas primarias: - Puntuación clínica (no se describe) - N° de nebulizaciones recibidas para obtener mejoría clínica (no se describe qué criterios se siguen para definir "mejoría clínica") Medida secundaria: -Duración del ingreso No constan datos de riesgo basal en GC	Los autores refieren que no existieron diferencias en las tres variables de resultado estudiadas, sin ofrecer resultados cuantitativos.	Limitaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiente descripción de las características basales de los participantes • No se hace mención a si la asignación fue o no aleatoria • En el resumen se describe como doble ciego pero en el texto no se hace mención de este hecho • No se describen las pérdidas si las hubo, ni se ofrecen resultados cuantitativos de las variables de respuesta que al parecer se midieron Efectos adversos: en el GI dos niños sufrieron taquicardia, que desapareció al suspender el tto Importancia clínica: debido a las limitaciones metodológicas de este estudio, no es posible extraer ninguna conclusión sobre la eficacia del BI Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
BROMURO DE IPATROPIO					
Intervención: bromuro de ipatropio nebulizado vs placebo (SF), salbutamol					
Chowdhury ²⁹⁵ 1995 Arabia Saudí	ECA 2/5 (a,d)	Emplazamiento: hospital CI: < 2 años con BA, presencia de sibilancias, ausencia de imagen de condensación en RxT CE: antecedentes de sibilancias o uso de broncodilatadores, enfermedad crónica pulmonar o cardíaca G1: salbutamol nebulizado (n = 20): 0,15 mg/kg en 2 ml de SF G2: bromuro ipratropio nebulizado (n = 23): 12,5 µg/kg en 2 ml de SF G3: S + BI (n= 24): a las mismas dosis anteriores en 2 ml de SF GC: placebo nebulizado (n= 22): 0,3 ml/kg, en 2 ml de SF Las medicaciones se repitieron cada 6 hs y durante 36 hs Atopia en 44,9% y 58,4% VRS +	Medidas de efecto: - Puntuación clínica RDAI de síntomas (máxima puntuación: 20) medido al inicio (antes de la intervención), a los 30 y 60 min después de la 1ª nebulización, y 60 min después de las nebulizaciones administradas a las 6, 12, 24 y 36 hs - Duración del ingreso Riesgo basal GC: puntuación de RDAI al inicio: 10 puntos (cuartiles: 9-12,25)	Descenso de puntuación escala RDAI: - A 30': grupo S: 3 puntos; grupo BI: 2 puntos; grupo S + BI: 2 puntos; grupo SF:2 puntos p = 0,23 - A las 6 hs: grupo S: 2,5 puntos; grupo BI: 2 puntos; grupo S + BI: 3 puntos; grupo SF:2,5 puntos p = 0,92 - A las 36 hs: grupo S: 4,5 puntos; grupo BI: 5 puntos; grupo S + BI: 4 puntos; grupo SF:3 puntos p = 0,49 Duración ingreso en días: grupo S: 4,5 (DE: 1,3); grupo BI: 4,4 (DE: 1,4); grupo S + BI: 4,6 (DE: 1,4); grupo SF: 4,3 (DE: 1,3)	Limitaciones: <ul style="list-style-type: none"> No se describe el método de aleatorización ni si la secuencia es oculta Aunque se indica que los médicos no conocieron qué fármaco estaban administrando hasta 36 horas después de iniciado el estudio (es decir, al final), el estudio no se describe en ningún momento como enmascarado. De hecho, los tratamientos se asignaron tras la apertura de un sobre codificado en el que constaba la intervención. No se describe si la medicación fue preparada por la enfermera de la planta o bien venía ya preparada de farmacia No se describe qué descenso de puntuación en la escala RDAI consideran clínicamente relevante. No se hizo un cálculo a priori del tamaño muestral Muestra pequeña Ausencia de análisis por intención de tratar: de 102 niños elegibles, 13 se excluyeron post-aleatorización por presentar condensación en RxT compatible con neumonía. No se describen los resultados de los 13 pacientes excluidos Ausencia de análisis multivariable para corregir desequilibrios entre grupos Efectos adversos: no constan Importancia clínica: no útil el salbutamol y/o bromuro de ipatropio nebulizado (sólo o en combinación), si bien, las limitaciones de este estudio impiden extraer conclusiones firmes sobre el efecto de las intervenciones evaluadas Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
BROMURO DE IPATROPIO					
Intervención: bromuro de ipatropio nebulizado vs placebo (SF), salbutamol					
Goh ²⁹⁶ 1997 Singapur	ECA 2/5 (a,d) c (excepto en grupo 4)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: < 2 años con BA (taquipnea, crepitantes y sibilancias sin antecedentes previos de sibilancias)</p> <p>CE: cardiopatías congénitas, inmunodeprimidos y antecedentes de VM</p> <p>G11: salbutamol nebulizado (n=30): ≤ 6 meses 0,3 ml y > 6 meses 0,6ml (2,5 mg/ml)</p> <p>G12: Bromuro de ipratropio nebulizado (n=30): ≤ 6 meses 0,3 ml y > 6 meses 0,6ml (250 mcg/mL)</p> <p>GC1: SF nebulizado (n=29): ≤ 6 meses 0,3 ml y > 6 meses 0,6ml</p> <p>Todos los preparados fueron diluidos en 2 ml de SF y nebulizados durante 10-15 min con un flujo 6-8 l/m cada 4-6 horas.</p> <p>GC2: oxígeno humidificado sin nebulización (n=31). (Este grupo fue reclutado un año después)</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <p>-SatO2: medido al ingreso y una vez/día antes nebulización</p> <p>-Puntuación clínica (FR, retracciones subcostales, crepitantes, sibilancias, requerimientos de O2, de nebulizaciones y de perfusión IV; puntuación máxima: 15); riesgo GC1: ingreso: 7 (DE: 1,8); día 1: 8 (2,5); día 2: 4,4 (2,4); día 3: 3,1 (1,8)</p> <p>-Duración de hospitalización; riesgo GC1: 4,4 días en ≤ 6 m y 4,7 en > 6 m</p>	<p>Ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para ninguna de las variables (No aporta datos estadísticos de las comparaciones múltiples).</p> <p>Puntuación clínica al 3er día: -G11: 3 (DE: 1,5) vs G12: 3,4 (1,8) vs GC1; 3,1 (1,8) vs GC: 3,2 (1,6); p> 0,05</p> <p>Duración ingreso ≤ 6m: -G11: 4,3 d vs G12: 3,9 d vs GC1: 4,4 d vs GC2: 4,3 d; p> 0,05</p> <p>Duración ingreso > 6m: -G11: 4,3 d vs G12: 3,9 d vs GC1: 4,7 d vs GC2: 4,1 d; p> 0,05</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No especifica la validación de la escala clínica (poco utilizada) - No describe aleatorización ni cegamiento del grupo 4, no expresa datos estadísticos de las variables analizadas (sólo refiere no existir diferencias significativas) existiendo muy poca información de los resultados del estudio - No cálculo del tamaño muestral - No se describe el método de aleatorización. No se informa de si se ocultó la secuencia - Los sujetos del grupo 4 (O2 humidificado) fueron reclutados un año después (¿?) - Pérdidas postaleatorización (10/99, 10,1%). No se describe a qué grupos fueron asignados. Estas pérdidas contribuyen probablemente a aumentar las diferencias en la distribución de diversas variables - Ausencia de análisis por intención de tratar y de análisis multivariante para corregir desequilibrios entre grupos - Bajo y desigual % de VRS (33% en grupo ipratropio, 50% grupo salbutamol) <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: este estudio, de baja calidad metodológica, ni el salbutamo ni el bromuro de ipratropio nebulizados disminuyen la estancia hospitalaria ni la gravedad de los síntomas cuando se comparan con placebo</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
BROMURO DE IPATROPIO					
Intervención: bromuro de ipatropio nebulizado vs placebo (SF), salbutamol					
Karadag ²⁹⁷ 2007 Turquía	ECA 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: < 12 meses con primer episodio de BA (sibilancias, febrícula, dificultad respiratoria, RxT compatible) moderada-grave</p> <p>CE: prematuridad, enf crónica neurológica o cardiopulmona, infec bacteriana probada o sospechada, tto previo con broncodilatadores o corticoides, edad < 4 semanas, VN en periodo neonatal, duración síntomas > 7 días, fiebre > 38,5°, BA leve (puntuación clínica < 6)</p> <p>G1: salbutamol nebulizado (n= 23): 2,5 ml + 2'5 ml de SF cada 6 hs</p> <p>G12: bromuro ipratropio nebulizado (n= 22): 250 µg/2 ml + 3 ml SF cada 6 hs</p> <p>GC: SF nebulizado (n= 23): 5 ml cada 6 hs</p>	<p>Seguimiento a los 30 min, 8 y 24 hs y 2 días</p> <p>Medida principal:</p> <p>-Diferencia en puntuación clínica (Wang) en cada punto de corte; riesgo GC: a los 30 min: 8,4 (DE: 1,3), a las 8 hs: 7,3 (DE:1,2); a las 24 hs: 5,3 (DE: 1,4) y a los 2 días no se ofrece</p> <p>Medidas secundarias:</p> <p>-Duración del ingreso (alta si puntuación < 4); riesgo GC: 2,4 días, DE: 1,2</p> <p>-SatO2 y FR</p>	<p>Diferencia en puntuación clínica:</p> <p>-Grupos salbutamol + BI vs control: a los 30 min: 7,5; (DE: 0,8) vs 8,4 (DE: 1,3), p < 0,0001; a las 8 hs: 5,9 (DE: 1,1) vs 7,3 (DE: 1,2), p < 0,0001; a las 24 hs: 4,5 (DE: 1,6) vs 5,4 (DE: 1,4), p = 0,006; a los 2 días: no se ofrece (no diferencias significativas con placebo)</p> <p>-En la medida principal la comparación entre salbutamol y BI sólo se representa en figura (diferencias ns)</p> <p>Duración ingreso:</p> <p>-Salbutamol + BI vs control: 2,5 días (DE: 1,5) vs 2,4 días (DE: 1,2); p > 0,05</p> <p>SatO2:</p> <p>-Salbutamol + BI vs control: a los 30': no se ofrece (ns); a las 8 hs: 94,3 (DE: 4,4) vs 89,6 (DE: 2,4), p < 0,0001; a las 24 hs: 95,9 (DE: 4,4) vs 92,2 (DE: 2,6), p < 0,0001</p> <p>-En las medidas secundarias la comparación entre salbutamol y BI sólo se representa en figura (diferencias ns)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resultados expresados de forma confusa: los autores agrupan los resultados de los grupos salbutamol + BI vs placebo. No se ofrecen resultados cuantitativos de salbutamol vs BI salvo la significación estadística (ns). Aunque los autores definen como variable principal de resultado tres variables (SatO2, duración del ingreso, reducción en puntuación de síntomas) el tamaño de la muestra se estimó según esta última variable (reducción de ≥ 2 puntos en puntuación de síntomas). Por tanto, esta debe ser considerada como variable principal No realización de análisis multivariable para controlar desajustes en los grupos de comparación, aunque estos eran similares (limitación pequeña, por tanto). <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: los resultados obtenidos con salbutamol o BI, aunque estadísticamente significativos, carecen de importancia clínica (expresada como un descenso ≥ 2 puntos en puntuación de síntomas). A lo largo del estudio, la máxima diferencia fue 1,4 puntos. La duración del ingreso fue idéntica en ambos grupos</p> <p>Conflictos de interés: no constan. Estudio financiado por beca universitaria</p>

b) Revisión sistemática sobre BROMURO DE IPATROPIO

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
BROMURO DE IPATROPIO					
Intervención: anticolinérgicos nebulizados (solos o asociados a broncodilatadores nebulizados) vs broncodilatadores nebulizados o placebo					
Everard ²⁹⁸ 2005 6 estudios: Chile (2) R.Unido (1) Brasil (1) Canadá (2)	RS con MA de ECA 3/5 (b,d,e)	Búsqueda: Registro del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias: comprende ECA de CENTRAL, MEDLINE, EMBASE y CINAHL sobre el uso de anticolinérgicos (bromuro de ipatropio) vs placebo o beta-2 en < 2 años con sibilancias (pero sin crepitanes). Búsqueda manual, contacto con autores y laboratorios Estudios: 6 ECA (n= 321): 3 en ingresados, 2 en urgencias y 1 domiciliario CI: CE: prematuridad, enf pulmonar crónica, presencia de crepitanes	-Domicilio (1 ECA; n= 23): percepción síntomas por los padres y respuesta inmediata al tto -Urgencias hospital (2 ECA; n= 130): FR, SatO2, nº de nebulizaciones adicionales después de la 1ª, respuesta observada (pobre vs excelente) -Niños ingresados (3 ECA; n= 168): escala de síntomas, SatO2, duración ingreso Datos dicotómicos: OR. Datos continuos: diferencias de medias ponderada (DMP). Calidad: A, B, C de ocultamiento secuencia aleatorización: 2 ECA: B; 3 ECA: A; Según Jadad: 5 puntos: 2 ECA; 3 puntos: 1 ECA; 2 puntos: 1 ECA; No aplicable: 1 ECA	Domicilio: -Anticolinérgico (AC) nebulizado vs agua nebulizada vs placebo: Preferencias de los padres: tto (AC "preferible" al agua neb.: OR: 0,15 (0,04 a 0,64) y "preferible" al placebo: OR: 0,11 (0,02 a 0,58). No diferencias en alivio síntomas: OR: 0,6 (0,19 a 1,88) Urgencias hospital: -AC + beta 2 neb vs sólo beta-2 neb : reducción significativa en nº pacientes que requerían nebulización adicional 45 min después: OR: 0,22 (0,08 a 0,61) -AC + beta 2 neb vs sólo beta-2 neb: ausencia de diferencias en valoración respuesta: OR: 0,96 (0,37 a 2,47), en FR: DMP: -2 (-6,8 a 2,8) y en SatO2: DMP: 0,08 (-0,84 a 1) Ingresados: -AC + beta-2 vs placebo: duración ingreso: DMP: -0,4 (-1,4 a 0,61); SatO2: DMP: -0,9 (-2,8 a 1); puntuación síntomas al 3er día: DMP: 0,65 (-0,29 a 1,59) -AC + beta-2 vs beta-2: días para el alta: DMP: 0,29 (-0,38 a 0,95)	Limitaciones: <ul style="list-style-type: none"> Descripción confusa de la enfermedad a tratar. Los autores de la RS escogen como signo clínico unificador las sibilancias, pero excluyen los estudios en que éstas se asociaban a crepitanes. El estudio se aplica a lactanes < 2 años con sibilancias recurrentes. En el resumen se refiere explícitamente que se excluyeron los niños "con bronquiolitis aguda", hecho que aumenta la confusión sobre cual es la enfermedad-diana objeto de esta revisión No queda claro, en el estudio domiciliario, la diferencia entre placebo y agua nebulizada Estudios muy heterogéneos en cuanto a emplazamiento, tipo de intervención y forma de administración de la misma y variables de resultado medidas. Efectos adversos: no constan Consistencia: la heterogeneidad clínica de los estudios incluidos hace difícil extraer conclusiones a este respecto. En general, existe consistencia entre estudios en cuanto a la ausencia de efecto de los AC, solos o en combinación con beta-2, para lograr mejoría en variables objetivas (SatO2, FR, días ingreso) Importancia clínica: existe evidencia derivada de pocos estudios de gran heterogeneidad clínica entre ellos sobre la ausencia de efecto de los AC, solos o en combinación, sobre variables de resultado objetivas. 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 Conflicto de interés: un autor recibió financiación para desplazamientos por parte de Boehringer Ingeheim

Tablas de evidencia de tratamiento: CORTICOIDES

a) CORTICOIDES NEBULIZADOS

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales					
Carlsen ²⁹⁹ 1988 Noruega	ECA 2/5 (c,d)	Emplazamiento: hospital CI: < 24 meses ingresado por BA (criterios de Court) CE: enfermedades importantes o tto con corticoides sistémicos GI: beclometasona nebulizada (n= 22): 100 mcg/6hs, 2 sem y 100 mcg/12hs, 6 sem GC: similar con placebo (n= 22)	Seguimiento mensual hasta 12 meses. También visitas si clínica de obstrucción pulmonar aguda (valoración puntuación clínica; máx 15) Medidas de efecto: - Tiempo hasta primer episodio de broncoconstricción; riesgo GC: 4 sem (2 a 7) -Número de episodios de broncoconstricción; riesgo GC: 9 (6 a 12) -Duración de tto con broncodilatado- res; riesgo GC: 20 sem (12 a 30) -Duración de tto con teofilinas; riesgo GC: 8,5 sem (2 a 14)	Tiempo hasta primer episodio de broncoconstricción: -Beclometasona vs placebo: 7,5 sem (2 a 23) vs 4 sem (2 a 7); p= 0,035 Número de episodio de broncoconstricción: -Beclometasona vs placebo: 4,5 sem (3 a 6) vs 9 (6 a 12); p< 0,005 Duración tto con broncodilatadores: -Beclometasona vs placebo: 7 sem (3 a 12) vs 20 sem (12 a 30); p< 0,005 Duración tto con teofilinas: -Beclometasona vs placebo: 2 sem (1 a 8) vs 8,5 sem (2 a 14); p< 0,005	Limitaciones: - No distinción entre BA y asma del lactante (se incluyen pacientes con episodios repetidos de broncoconstricción) - No definición de medida de efecto principal; no cálculo del tamaño muestral - Muestra pequeña - Aleatorización en 6 bloques, según el número de episodios de broncoconstricción (1 ó 2, 3 ó 4, >4), pero no se especifica si existe secuencia oculta de aleatorización - La aleatorización ofreció diferencias basales estadísticamente diferentes en el peso (mayor en GC) - No análisis por intención de tratar - Escasa frecuencia de VRS en el estudio etiológico Efectos adversos: no Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la utilidad preventiva de la beclometasona nebulizada, cuestionada por las limitaciones del ECA. Probablemente una gran mayoría no eran BA habituales (sólo VRS+ en 20%), sino más bien asma del lactante (edad media elevada -14 a 17 meses- y con episodios repetidos de broncoconstricción) Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales					
Reijonen ³⁰⁰ 1996 Finlandia	ECA 2/5 (a,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: 1-23 meses ingresado por BA (sibilantes y dificultad respiratoria en el curso de IRA). Participantes en ECA previo.</p> <p>CE: enfermedad crónica cardio-respiratoria (incluido asma) o toma regular de medicación para enfermedad pulmonar</p> <p>G11: cromoglicato nebulizado (n=34): 20 mg/6hs, 8 sem y 20 mg/8hs, 8 sem</p> <p>G12: budesonida nebulizado (n=34): 500 mcg/12 hs, 8 semana y 250 mcg/12hs, 8 sem</p> <p>GC: no tratamiento antiinflamatorio (n=32): El tratamiento se inicia al 2º día de ingreso. Se permite el uso libre de broncodilatadores</p>	<p>Visitas a las 6 y 16 semanas, diario de síntomas y cuestionario.</p> <p>Medida de efecto:</p> <p>-Episodios de sibilancias a las 16 semanas. Al menos un episodio (riesgo GC: 47%) ó ≥ 2 episodios (riesgo GC: 40%)</p> <p>-Ingresos por broncoespasmo (riesgo GC: 43%)</p> <p>-Días con síntomas (disnea, sibilancias, tos, uso broncodilatadores)</p> <p>Análisis subgrupos:</p> <p>-Edad (< 1 año vs ≥ 1 año)</p> <p>-Atopia (dermatitis atópica, rinitis o IgE ≥60 U/m): riesgo GC de sibilancias en no atópicos: 20%; riesgo GC de hospitalización en no atópicos: 7%</p>	<p>Al menos un episodio:</p> <p>- Cromoglicato vs control: 19% vs 47%; RAR: 27% (5 a 50); RRR: 58% (6 a 82); NNT: 4 (2 a 21)</p> <p>- Budesonida vs control: 16% vs 47%; RAR: 30% (8 a 53); RRR: 65% (16 a 86); NNT: 3 (2 a 12)</p> <p>Dos o más episodios:</p> <p>- Cromoglicato vs control: 19% vs 40%; RAR: 21% (2 a 43); RRR: 52% (12 a 79). NNT: 5 (2 a 59)</p> <p>- Budesonida vs control: 10% vs 40%; RAR: 30% (10 a 50); RRR: 76% (23 a 92). NNT: 3 (2 a 10)</p> <p>Ingreso por broncoespasmo:</p> <p>- Budesonida vs control: 13% vs 43%; RAR: 30% (9 a 51); RRR: 70% (19 a 89); NNT: 3 (2 a 11)</p> <p>Días con síntomas:</p> <p>- Análisis separado por semanas: no diferencias significativas</p> <p>Análisis por subgrupos:</p> <p>- No diferencias por grupos de edad</p> <p>- Al menos un episodio de sibilancia atópicas vs no atópicas: 39% vs 20%; OR: 2,6 (1,0-6,6)</p> <p>- Ingreso por broncoespasmo en atópicos vs no atópicos: 25% vs 7%; OR: 4,3 (1,2 a 15,3)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un 10-15% de los casos tenían antecedentes de sibilantes - Muestra pequeña - No cegamiento de los médicos ni de los padres durante el seguimiento - No se ha realizado ajuste del efecto considerando antecedentes de sibilantes o de atopia <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el posible efecto de budesonida y cromoglicato a altas dosis. Posible existencia de un subgrupo de pacientes con mayor grado de respuesta (no diferencias significativas entre grupos cuando se excluyen pacientes atópicos)</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales					
Richter ³⁰¹ 1998 Reino Unido	ECA 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: <12 meses ingresado por primer episodio BA (taquipnea, tiraje, sibilancias y crepitaciones) CE: anomalía congénita, enfermedad pulmonar, inmuno- deficiencia o VM GI: budesonida nebulizada (n= 21): 1 mg/12hs, 5 días y 0,5 mg/12hs, 6 semanas GC: similar con placebo (n= 19) durante 6 semanas	Seguimiento 2 veces al día durante el ingreso (escala puntuación clínica de 0 a 9) y tras el alta cada 6 semanas hasta 6 meses (clínico y diario de síntomas Medidas de efecto: a) Al ingreso: -Cambio en puntuación clínica a 48 hs; riesgo GC: -1(-9 a 2) -Días oxigenoterapia; riesgo GC: 1 (0- 6) -Días hospitalización; riesgo GC: 3 (1- 7) b) En el seguimiento: -Prevalencia de sibilancias; riesgo GC: 79% -Puntuación clínica en sibilantes; riesgo GC: mediana 5(0-16) -Uso broncodilatadores; riesgo GC: 53% -Uso esteroides orales; riesgo GC: 16% -Reingreso por problemas respiratorios; 10,5% Análisis de subgrupos: -Atopia	Cambios en puntuación clínica: -Budesonida vs control: -2(-6 a 6) vs -1(-9 a 2); p= 0,92 Días oxigenoterapia: -Budesonida vs control: 1 (0-7) vs 1 (0-6); p= 0,29 Días hospitalización: -Budesonida vs control: 2 (1-11) vs 3 (1-7); p= 0,65 Prevalencia sibilancias: -Budesonida vs control: 75 vs 79%; RAR: 3,9 (-22 a 30); RRR: 5 (-34 a 33) Puntuación clínica en sibilantes: -Budesonida vs control: 4,5(0-18) vs 5(0-16); p= 0,95 Uso broncodilatadores: -Budesonida vs control: 65% vs 53%; IAR: 12,4 (-18 a 43); IRR: 23,5 (-28 a 111) Uso esteroides orales: -Budesonida vs control: 15% vs 16%; RRR: 0,8 (-22 a 23); RRR: 5 (-314 a 78) Reingreso por problemas respiratorios: -Budesonida vs control: 50% vs 10,5%; IAR: 39,5 (14 a 65); IAR: 375 (19 a ∞); NND: 3 (2 a 7) No diferencias en atópicos vs no atópicos	Limitaciones: - No se alcanzó el tamaño muestral inicialmente calculado (n=50), por lo que el poder del estudio para demostrar un 50% de reducción en sibilancias postbronquiolitis se redujo al 66% (no el 80% calculado inicialmente) - No realizado análisis por intención de tratar (aunque sólo perdido en el seguimiento un paciente en GI) Efectos adversos: no se constata diferencia en la velocidad de crecimiento de los dos grupos Importancia clínica: evidencia directa de ausencia de efecto a corto y largo plazo de la budesonida inhalada en BA moderada (mediana puntuación clínica 5-6 sobre 9) sobre lactantes pequeños (mediana 3-4 meses) y pte VRS+ (83%). No es factible que la dirección de los datos cambiara si se hubiera conseguido el tamaño muestral inicialmente calculado; la única diferencia estadísticamente significativa es desfavorable a la intervención (más reingresos en el GI) Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales					
Fox ³⁰² 1999 Reino Unido	ECA 3/5 (a,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: < 12 meses ingresado por BQ (taquipnea, hiperinflación torácica, crepitantes bilaterales con o sin sibilancias) CE: enfermedad crónica cardio- respiratoria o patología respiratoria neonatal; necesidad de VM GI: budesonida nebulizada (n= 26/24)*: 200 mcg/12 hs, 8 sem GC: similar con placebo (n= 28/25)* *(aleatorizados/ fase seguimiento) El tratamiento se inicia tras el alta hospitalaria	Visitas a las 1, 2, 6 y 12 meses tras el alta, con examen y diario síntomas Medidas de efecto: -Síntomas a los 12 meses (tos/ sibilancias); riesgo GC: 50% -Ingresos hospitalarios a los 12 meses; riesgo GC: 25% -Mediana episodios sintomáticos a los 12 meses; riesgo GC: 1 (intervalo: 0- 11) -Mediana días con síntomas a los 12 meses; riesgo GC: 9 (intervalo: 0-90) Análisis subgrupos: -Regresión logística, controlando diferencias por sexo	No diferencias a 1,2 y 6 meses Síntomas a los 12 meses: -Budesonida vs placebo: 84% vs 50%; IAR: 34% (19 a 59) ; IRR: 68% (19 a 160); NNH: 3 (2 a 11) Ingresos a los 12 meses: -Budesonida vs placebo: 20% vs 25%; RAR: 5% (-19 a 28); RRR: 20% (-127 a 71) Mediana episodios a los 12 meses en Grupo budesonida: 2 (intervalo: 0-13); p= 0,02 Mediana días con síntomas a los 12 meses en Grupo budesonida: 18 (intervalo: 0-106); p= 0,08 No más síntomas en varones que en niñas	Limitaciones: - No consta si ocultación del método de aleatorización en el momento del alta hospitalaria - Muestra pequeña - Significativamente más varones en el GI (aunque control de esta variable no equilibrada con regresión logística) Efectos adversos: hospitalización por gastroenteritis vídica (un caso en GC) y por episodio tos/sibilancias leve (un caso en GI) Importancia clínica: escasa evidencia sobre el efecto potencialmente perjudicial de budesonida como tratamiento preventivo. No explicación farmacológica para el empeoramiento en el GI (posible error tipo 1 por mayor número de varones en este grupo, los cuales presenta más síntomas y precisan más broncodilatador), lo que no resulta consistente con otros estudios Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales					
Cade ³⁰³ 2000 Reino Unido	ECA multicéntrico (5 centros) 4/5 (a,c,d,e)	Emplazamiento: hospital CI: < 12 meses ingresado por primer episodio de BA VRS+ y aleatorizado en las primeras 12 hs de ingreso CE: enfermedad crónica cardio-respiratoria, prematuridad, ingreso previo por patología respiratoria, inmunodeficiencia, exposición reciente a varicela o tuberculosis, uso prolongado de esteroides GI: budesonida nebulizada (n= 83/82)*: 1 mg/12 hs, 14 días GC: similar con placebo (n= 82/79)*: *(aleatorizados/ fase seguimiento) El tratamiento se inicia en las primeras 12 hs de ingreso y se mantiene 14 días tras el alta	Visitas domiciliarias a las 2 y 4 semanas, y mensualmente hasta los 12 meses Medida principal: -Al menos un episodio sintomático (tos/ sibilancias) en los primeros 12 meses (riesgo GC: 99%) Medidas secundarias: Durante el ingreso: -Duración hospitalización; riesgo GC: mediana 2 días (1-4) - Suplementos enterales o parenterales de alimento o fluidos; riesgo GC: 37% Tras el alta hospitalaria: -Readmisión por problemas respiratorios; riesgo GC: 18% -Tiempo asintomáticos la mitad de los pacientes durante 48 hs; riesgo GC: 12 días (10-16) -Visitas médicas por morbilidad respiratoria; riesgo GC: mediana 4,5 (2-9) -Prescripción medicación (bronco-dilatadores y esteroides); riesgo GC: 67% y 60%, respectivamente Análisis subgrupos: -Gravedad -Historia atopia -Exposición tabaco	No diferencias significativas ni en la medida principal y en las secundarias (durante el ingreso y tras el alta); no diferencia en el análisis de subgrupos Síntomas en los primeros 12 meses: -Budesonida vs placebo: 99% vs 99%; RAR= 0% (-3 a 3) Duración hospitalización: -Budesonida vs placebo: mediana 2 días (1-3) vs 2 (1-4); HR= 1,10 (0,80 a 1,51) Suplementos enterales o parenterales: -Budesonida vs placebo: 35% vs 37%; media diferencia: -2% (-17 a 13) Readmisión por problemas respiratorios: -Budesonida vs placebo: 16% vs 18%; media diferencia: -2 (-14 a 10) Tiempo asintomático la mitad de los pacientes durante 48 hs: -Budesonida vs placebo: 10 días (10-13) vs 12 (10-16); media diferencia: -2 (-14 a 10) Visitas médicas por morbilidad respiratoria: -Budesonida vs placebo: 4 (2-6) vs 4,5 (2-9); media diferencia: -1 (-2 a 0) Prescripción broncodilatadores: -Budesonida vs placebo: 60% vs 67%; media diferencia: -7 (-22 a 8). Prescripción esteroides: -Budesonida vs placebo: 50% vs 60%; media diferencia: -10 (-26 a 6)	Limitaciones: - No consta si ocultación del método de aleatorización - Significativamente más mascotas con pelo en el grupo placebo (36 vs 21%) - No se alcanzó el tamaño muestral inicialmente calculado (n=200), si bien no ha influido en los resultados finales Efectos adversos: no constan Importancia clínica: no diferencias ni a corto ni a largo plazo con el uso de budesonida nebulizada de forma precoz en BA VRS+, si bien no descrita la gravedad de los pacientes. La calidad de este ECA, así como el tamaño muestral, adecuados CI y CE y adecuado seguimiento supera las limitaciones de estudios previos favorables a la intervención, a diferencia de éste Conflictos de interés: financiado por Astra Foundation

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales					
Callen Blecua ³⁰⁴ 2000 España	ECA multicéntrico (4 centros) 3/5 (a,b,d)	Emplazamiento: atención primaria CI: 1-12 meses con BA (criterios de McConnochie) CE: enfermedad crónica, hospitalizados y tratados con corticoides sistémicos GI: beclometasona nebulizada (n= 47/42)*: 250 mcg/12 hs, 3 meses GC: no tratamiento (n= 47/47)* *(aleatorizados/ fase seguimiento) El tratamiento se inicia 8 días después del diagnóstico y durante 3 meses Aleatorización por bloques y estratificado por edad (< y > 6 meses) y sexo	Seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses (tras los 3 meses de la intervención) Medidas de efecto: -Episodios de sibilancias (uno o varios) durante los 15 meses tras la BQ (riesgo GC: 66%) -Más de 3 episodios de sibilancias (riesgo GC: 21%) -Gravedad de la BA (por la escala de Wood-Downes, modificada por Ferres)	Episodios de sibilancias: -Durante los 3 meses de intervención: beclometasona vs control: 38% vs 40%; RAR: 2,3 (-18 a 22); RRR: -5,8 (-58 a 44) -Durante los 12 meses de seguimiento: beclometasona vs control: 50% vs 57%; RAR: 7,4 (-13 a 28); RRR: 13,0 (-28 a 41) -Durante los 15 meses: beclometasona vs control: 69% vs 66%; IAR: 3,1 (-16 a 22); IRR: 4,7 (-21 a 39) Más de 3 episodios de sibilancias: -Beclometasona vs control: 14% vs 21%; RAR: 7,0 (-9 a 22); RRR: 32,9 (-70 a 73) Gravedad de la BA: -Episodios moderados beclometasona vs control durante 3 meses de intervención: RR= 2,53 (1,14 a 5,62) -Episodios moderados beclometasona vs control durante los 12 meses de seguimiento: RR= 0,97 (0,60 a 1,57) -Episodios moderados beclometasona vs control durante los 15 meses: RR= 1,02 (0,76 a 1,37)	Limitaciones:: - No grupo placebo - No cegamiento en la intervención y seguimiento - Muestra pequeña Efectos adversos: no constan Importancia clínica: beclometasona nebulizada no modifica los episodios de sibilancias durante los 3 meses de tratamiento ni durante los 12 meses de seguimiento. Sólo útil para BA leve-moderada atendidos en Atención Primaria; no evidencia directa sobre los casos de BA moderada-grave, que pueden tener mayor interés para la prevención Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales					
Kajosaari ³⁰⁵ 2000 Finlandia	ECA 1/5 (d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: < 9 meses ingresado por BA (dificultad respiratoria, FR>40 rpm, retracción costal, crepitantes bilaterales con o sin sibilancias) VRS+</p> <p>CE: enfermedad crónica, prematuros, necesidad de VM</p> <p>Grupo I: (n= 41/38)*: tto sintomático (incluye salbutamol y adrenalina)</p> <p>Grupo II (n= 40/39)*: tto sintomático + budesonida nebulizada 500 mcg/8 hs, 7 días</p> <p>Grupo III (n= 36/32)*: tto sintomático + budesonida 500 mcg/12hs, 2 meses *(aleatorizados/ fase seguimiento) El tratamiento se inicia al ingreso</p>	<p>Seguimiento a 2, 6 meses ((con prick-test) y 2 años (sólo por teléfono)</p> <p>Medida de efecto: - Tratamiento inhalador asma a 2 años (riesgo GC: 37%)</p>	<p>Tratamiento inhalador asma a 2 años:</p> <p>- Grupo II vs Grupo I: 18% vs 37%; RAR: 19 (-0,6 a 38); RRR: 51 (-7 a 78)</p> <p>- Grupo III vs Grupo I: 12% vs 37%; RAR: 24,3 (5 a 43); RRR: 66,1 (7 a 88); NNT: 4 (2 a 19)</p> <p>- Grupo II y III vs Grupo I: 15,5% vs 37%; RAR: 21,3 (4 a 39); RRR: 57,9 (17 a 79); NNT: 5 (3 a 26)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No indicado con claridad la variable principal de estudio - No cálculo del tamaño muestral - No se especifica el método de aleatorización ni si existe secuencia oculta de aleatorización - No enmascaramiento de los grupos de intervención - No especificado si el análisis es por intención de tratar - La aleatorización ofreció diferencias basales estadísticamente diferentes en la clasificación de estado atópico a los 6 meses (Grupo I: 13% vs Grupo II: 28% y Grupo III: 25%) y atopía hereditaria (Grupo I: 29% vs Grupo II: 49% y Grupo III: 44%); si bien estas diferencias van en contra de la hipótesis nula y no influirán en el resultado <p>Efectos adversos: no consta</p> <p>Importancia clínica: escasa evidencia indirecta en población de lactantes muy pequeños (media de 2,6 meses) que precisan ingreso (no se especifica la gravedad) y con dosis de budesonida elevadas para la práctica habitual. Criterio de definición de asma poco objetivo (uso de algún tratamiento sintomático en los 2 años por encuesta telefónica)</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales					
Wong ³⁰⁶ 2000 Reino Unido	ECA 4/5 (a,c,d,e)	Emplazamiento: hospital CI: 2 semanas a 12 meses ingresado por primer episodio BA (criterios de Court) CE: prematuridad, cardiopatía congénita, enfermedad crónica o sintromica, tto con corticoides o VM GI: fluticasona MDI (n= 24/21)*: 150 mcg/12hs, 3 meses GC: similar con placebo (n= 24/22)*: *(aleatorizados/ fase seguimiento) El tratamiento se inicia al alta hospitalaria	Seguimiento (clínico y diario de síntomas) a 3 y 6 semanas, 3, 6 (con función pulmonar) , 9 y 12 meses Medidas principales: -Tos nocturna (riesgo GC: 86%) y episodios de tos nocturna por hora (riesgo GC: 0,6) -SatO2 nocturna (riesgo GC: mediana 96% (90-97) -Función pulmonar a 6 meses Medidas secundarias: -Frecuencia de días con síntomas (tos, sibilancias y bienestar) en grado no importante (riesgo GC: mediana 83,5% (82-85) -Uso de broncodilatadores/corticoides. (riesgo GC: 33%) -Ingresos hospitalarios (riesgo GC: 8%) o tratamientos (riesgo GC: 50%)	Tos nocturna: -Fluticasona vs placebo: 88% vs 86%; p: ns Episodios tos nocturna por hora: -Fluticasona vs placebo: 0,8 vs 0,6; p: ns. Dif. significativa sólo a las 36 sem, con -0,71 episodios en fluticasona vs -0,19 en placebo (p=0,05) Sat O2 nocturna: -Fluticasona vs placebo: mediana 95%(91-98) vs 96% (90-97); p: ns Función pulmonar a 6 meses: no diferencias entre fluticasona y placebo Días con síntomas: -Grupo fluticasona vs placebo: mediana 84% (82-86) vs 83,5% (81,7-85); p: ns Uso broncodilatadores/corticoides: -Fluticasona vs placebo: 8% vs 33%; RAR: 25 (3 a 47); RRR: 75 (6 a 94);NNT: 4 (2 a 32) Ingresos hospitalarios: -Fluticasona vs placebo: 4% vs 8%; RAR: 3,9 (-10 a 18); RRR: 45 (-460 a 94) Tratamientos: -Fluticasona vs placebo: 50% vs 50%	Limitaciones: - No posible el cálculo del tamaño muestral a través de la variable principal (tos nocturna) - Muestra pequeña - No se especifica el método de aleatorización ni si existe secuencia oculta de aleatorización Efectos adversos: candidiasis oral en 2 pacientes GI Importancia clínica: tamaño muestral pequeño para encontrar diferencias en las variables objetivas que se han analizados. La única diferencia estadísticamente significativa encontrada (menor uso de broncodilatadores/corticoides) tiene un interés clínico relativo y no consistente con el resto de resultados Conflictos de interés: financiado por Glaxo Wellcome

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales					
Chao ³⁰⁷ 2003 Taiwan	ECA 1/5 (d)	Emplazamiento: hospital CI: < 24 m ingresados más de 5 días por BA CE: sibilancias debidas a otras causas G11 (n= 18, < 12 meses): 1 mg (2 ml) budesonida nebulizada + 2 ml SSF/12 hs G12 (n= 18, < 12 meses): 4ml SSF /12 hs G13 (n= 16, 12-24 meses): 5 mg (2 ml) terbutalina nebulizada + 2 ml SSF/12 hs G14 (n= 21, 12-24 meses): 1 mg budesonida nebulizada (2 ml) + 5 mg (2 ml) terbutalina nebulizada/ 12 hs	Medida de efecto: Puntuación clínica en los 5 días de ingreso (medida 1 hora después del tratamiento nebulizado según la puntuación de Bierman y Pierson modificado)	Puntuación clínica de gravedad en cada uno de los 5 días: -G11 vs G12: Día 1: p=0,18; Día 2: p=0,34; Día 3: p=0,31; Día 4: p=0,33; Día 5: p=0,29 -G13I vs G14: Día 1: p=0,32; Día 2: p=0,33; Día 3: p=0,98; Día 4: p=0,19; Día 5: p=1,00	Limitaciones: - No definido criterio de BA (no distinción entre BA y asma del lactante) - No definida variable principal de interés ni cálculo del tamaño muestral - Muestra pequeña - Incorrecto sistema de aleatorización - La aleatorización ofreció diferencias basales estadísticamente diferentes en la presencia de dermatitis atópica (G12: 6% vs G13: 25%) Efectos adversos: no consta Importancia clínica: budesonida nebulizada no es útil en el tratamiento de niños con BA (ni en menores ni en mayores de 12 meses). Pequeño tamaño muestral de los grupos para encontrar diferencias, si bien las diferencias encontradas están lejos de la significación estadística. Se estudian pacientes más graves (por el criterio de 5 días de ingreso) que los que mayoritariamente se atienden en la práctica clínica Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales					
Bentur ³⁰⁸ 2005 Israel	ECA 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: 3-12 meses hospitalizados con primer episodio de BA VRS+ CE: enfermedades crónicas, tratamiento previo con broncodilatadores o corticoides GI: dexametasona nebulizada (n=29): 0,25 mg dexametasona + 1 ml adrenalina/ 6 hs (hasta alta) GC: (n=32): 0,5 ml SSF + 1 ml adrenalina/ 6 hs (hasta alta)	Seguimiento a 1 semana, 1 y 3 meses tras el alta Medidas de efecto: -Cambios en puntuación clínica de ingreso al alta -Duración oxigenoterapia (horas) -Duración fluidoterapia (horas) -Duración hospitalización (días) -Recurrencia hospitalizaciones (riesgo GC: 44%) -Recurrencia sibilancias (riesgo GC: 53%)	Cambios puntuación clínica: -Dexametasona vs control: 8,2(DE:1,1) a 2,1(DE:0,5) vs 8,0(DE:1,1) a 2,2(DE:0,4) p: ns Duración oxigenoterapia: -Dexametasona vs control: 93(DE:45) vs 100(DE:37); p: ns Duración fluidoterapia: -Dexametasona vs control: 78(DE:39) vs 88(DE:35); p: ns Duración hospitalización: -Sólo diferencia significativa en el subgrupo de prematuros, 6 en Grupo dexametasona (6,5 días (DE:1,7) y 7 en Grupo control (9,1 días (DE:1,9), p=0,018 Recurrencia hospitalizaciones: -Dexametasona vs control: 41% vs 44%; RAR: 2,4 (-22 a 27); RRR: 5,4 (-69 a 47) Recurrencia sibilancias: -Dexametasona vs control: 52% vs 53%; RAR: 1,4 (-23 a 26); RRR: 2,6 (-57 a 40)	Limitaciones: - No claramente definida variable principal, ni definido cálculo tamaño muestral - Muestra pequeña Efectos adversos: no constan Importancia clínica: aplicable a lactantes pequeños (media 3,3 meses) y con BA grave (puntuación clínica media de 8 sobre 10). 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 Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales					
Gómez y López ³⁰⁹ 2007 México	ECA 3/5 (b,c,d)	Emplazamiento: urgencias CI: 1 a 18 meses con BA (dtco clínico y radiológico) y menos de 3 días de evolución CE: episodios previo de broncoespasmo o BA, prematuridad, cardiopatía cgta o neumopatía crónica, bronconeumonía o que recibieron medicamentos 2 días antes GI: dexametasona nebulizada (n=25): 2 mg + salbutamol 1,5 mg/ 4 hs (6 dosis o hasta desaparecer disnea) GC: salbutamol 1,5 ml/ igual frecuencia (n=24)	Medida principal: -Desaparición signos de dificultad respiratoria en 24 hs (susceptible de alta); riesgo GC: 75% Medidas secundarias: -Cambios en puntuación RDAI -Cambios en FR (riesgo GC: -21%) -Cambios en SatO2 (riesgo GC: +4%) -Tiempo ingreso urgencias (riesgo GC: 18,7(DE:5,3) hs	Alta en las primeras 24 horas: -Dexametasona vs control: 96% vs 75%: IAB: 21% (2 a 40); IRB: 28% (0,2 a 63); NNT: 5 (3 a 50) Cambios en RDAI: -Dexametasona vs control: 5,5 (3-9) a 3 (2-5,5) vs 5 (4-7) a 3 (2-5); p: ns Cambios en FR: -Grupo dexametasona vs control: -24% vs -21%; ns Cambios en SatO2: -Dexametasona vs control: +4% vs +4%; p: ns Tiempo de ingreso en urgencias: -Dexametasona vs control: 15,7 hs (DE:4,6) vs 18,7 hs (DE: 5,3); p: ns	Limitaciones: - No cálculo del tamaño muestral para la variable principal de interés, que parece elegida post-hoc - Muestra pequeña - Aunque no se define si análisis por intención de tratar, no hubo pérdidas por el escaso tiempo de seguimiento (1 día) Efectos adversos: aumento FC en ambos grupos Importancia clínica: escasa evidencia indirecta, pues no es habitual aplicar misma dosis de salbutamol a todos, ni dexametasona es el corticoide nebulizado más habitual: No bien definido el criterio de la única variable significativa (“desaparición de signos de dificultad respiratoria en 24 hs”), pues no concordante con el resto de resultados (ej. tiempo de ingreso) Conflictos de interés: no consta

b) CORTICOIDES ORALES

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)					
Connolly ³¹⁰ 1969 Irlanda	ECA 3/5 (a,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: < 24 m ingresado por enfermedad respiratoria aguda (polipnea, tos, coriza y sibilancias espiratorias) CE: no consta GI: prednisolona oral (n=47): 15 mg/día 1, 10 mg/días 2 y 3, 5 mg/días 4 y 5 y 2,5 mg/días 6 y 7) GC: similar con placebo (n=48) (Todos los pacientes recibieron ampicilina)	Medida principal: -Duración de síntomas durante ingreso; riesgo GC: 5,50 días Medida secundaria: -Efecto de la prednisolona sobre la respuesta de anticuerpos VRS	Duración síntomas: -Prednisolona vs placebo: 5,89 vs 5,50 días; p>0,5 Respuesta de anticuerpos VRS: -Prednisolona vs placebo: no constatadas diferencias	Limitaciones:: - Criterios de inclusión muy amplios, en los que no es posible excluir cuadros distintos a BA - No definidos criterios de exclusión - No descrito si secuencia oculta de aleatorización - La aleatorización no ofreció diferencias basales estadísticamente diferentes, pero los casos de BA leve más frecuentes en el GI (14/47 vs 9/48) y BA grave más frecuentes en el GC (11/48 vs 7/47), lo que podría ir a favor de la hipótesis nula - A todos los pacientes se les trató con ampicilina (por el supuesto riesgos de infección en lactantes tratados con corticoides). Efectos adversos: no constan Importancia clínica: no diferencia entre BA y asma (no se hace referencia a si fue la primera crisis o recurrencia); la población incluida es pte lactantes < 6 meses (79%) con BA leve-moderada (sólo 19% grave) y VRS+ (84%) Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)					
Daugbjerg ³¹¹ 1993 Dinamarca	ECA multicéntrico (5 centros) 3/5 (a,b,d)	Emplazamiento: hospital CI: < 18 meses ataque agudo de sibilancias (primero o recurrente) y una puntuación clínica ≥ 3 (de 0 a 12) CE: enfermedad crónica cardiopulmonar, tto previo con corticoies, necesidad de ventilación mecánica G1 (n= 31) prednisolona oral + placebo nebulizado + terbutalina nebulizada G2 (n= 29) placebo oral + budesonida nebulizada + terbutalina nebulizada G3 (n= 27) placebo oral + placebo nebulizado + terbutalina nebulizada Grupo placebo (n= 27) placebo oral+ placebo nebulizado + SSF nebulizado (Dosis prednisolona oral: 4-6mgr/kg/día 1 y 1.6-2.6 mgr/kg/días 2 y 3. Dosis budesonida: 0.5 mgr/4h, 5 días o hasta alta. Dosis de terbutalina: 0.12-0.2mg/kg/4h, 5 días o hasta alta)	Medida principal: -Fracaso del tratamiento; riesgo GC: 52% -Días hospitalización; riesgo GC: 4,1 (DE:1,0) Medidas secundarias: -Puntuación clínica: media de la puntuación clínica diaria de 5 primeros día o hasta el alta (sibilancias, uso de musculatura accesoria, espiración prolongada, estado general; escala 0-3 para cada uno); riesgo basal: 3,1 (DE:1,5) Análisis subgrupos: -Edad (< 12 m vs ≥ 12 m)	Fracaso del tratamiento: -Grupos de intervención (G11,G12,G13) vs placebo: G11: 16% (p=0,005); G12: 3,5% (p= 0,00006), G13: 11% (p=0,002). No diferencia entre los distintos grupos de intervención Días de hospitalización: -Grupos de intervención (G11,G12,G13) vs placebo: G11: 3,5 (DE:1,1) (p=0,04 vs G13 y GC); G12: 3,5 (DE:1,1) (p=0,04 vs G13 y GC); eG13: 4,3 (DE:1,4) Puntuación clínica: -Grupos de intervención (G11,G12,G13) vs placebo: G11: 2,2 (DE:1,5) (p= 0.08)); G12: 2,1 (DE:1,2) (p=0,04); G13: 2,4 (DE:1,3) (p=0,06) No diferencias en el análisis por subgrupos de edad	Limitaciones: - Criterios de inclusión muy amplios, en los que no es posible excluir cuadros distintos a BA - Muestra pequeña - No descrito si secuencia oculta de aleatorización - No realizado análisis por intención de tratar - Para calcular la puntuación clínica y los días de ingreso no se tuvieron en cuenta los fracasos en el tratamiento Efectos adversos: no Importancia clínica: con los CI se incluyen también a niños con asma (no exclusivamente con BA). No se obtuvieron los mejores resultados con el grupo que incorporó los esteroides orales (G11), sino los esteroides inhalados (G12) Conflictos de interés: Astra Denmark suministró la budesonida y la terbutalina

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)					
Klassen ³¹² 1997 Canadá	ECA 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: 6 semanas-15 meses con primer episodio de sibilancias (< 7 días de evolución) y signos de enfermedad viral con SatO2 < 95% y puntuación RDAI >6 CE: enfermedad crónica cardio-pulmonar, asma, tto con corticoides en las 2 semanas previas, reacción adversa a corticoides. GI: dexametasona oral (n=35): 0.5mgr/kg/día 1 y 0.3 mgr/kg(días 2 y 3 en una dosis + Salbutamol nebulizado 0.15 mg/kg/4h GC: similar con placebo + Salbutamol a iguales dosis (n=32)	Medida principal: -Cambio en el RDAI a las 24 hs; riesgo GC: -1,6 (DE:2,3) Medidas secundarias: -Cambio SatO2 a 60 hs; riesgo GC: 1,2 (DE:4,0) -Cambio FR a 60 hs; riesgo GC: -3,7 (DE: 18,3) -Cambio RDAI a 60 hs; riesgo GC: -2,0 (DE: 2,3) -Tiempo de hospitalización; riesgo GC: 48 hs (42-54) -Visitas médicas; riesgo GC: 75% -Reingreso; riesgo GC: 3%	Cambio en el RDAI a las 24 hs: -Dexametasona vs placebo: -1,4 (DE:2,0) vs -1,6 (DE: 2,3); p= 0,74 Cambios en SatO2: -Dexametasona vs placebo: a las 60 hs 2,3 (DE:3,8) vs 1,2 (DE:4,0); p=0,42. Tampoco diferencia a 12, 24, 36 y 48 hs Cambio en la FR: -Dexametasona vs placebo: a las 60 hs -5,6 (DE:16,9) vs -3,7 (DE:18,3) ; p= 0,78. Tampoco diferencia a 12, 24, 36 y 48 hs Cambio en el RDAI posterior: -Dexametasona vs placebo: a las 60 hs -2,4 (DE:2,4) vs -2,0 (DE:2,3); p= 0,66. Tampoco diferencia a 12, 24, 36 y 48 hs Tiempo de hospitalización: -Dexametasona vs placebo: 57 hs (38- 76) vs 48 hs (42-54); p= 0,19 Visitas médicas: -Dexametasona vs placebo: 83% vs 75%; p= 0,77 Reingreso: -Dexametasona vs placebo:11% vs 3%; p= 0,36	Limitaciones: - Muestra pequeña - No realizado análisis por intención de tratar (en 2 pérdidas en el GC se asumió buena evolución, lo que favorece a dicho grupo) - Recibieron más antibioterapia el GC (41%) que el GI (29%) Efectos adversos: no constan Importancia clínica: dexametasona oral no es efectiva como tratamiento adyuvante al salbutamol nebulizado en lactantes ingresados con BA Conflictos de interés: no constan

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)					
Van Woensel ³¹³ 1997 Holanda	ECA 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: < 24 m con primer episodio de BA (taquipnea, sibilancias y/o hipoventilación, cianosis y uso músculos accesorios) VRS + CE: tto con corticoides orales en 2 meses anteriores GI: prednisolona oral (n=27): 1 mg/Kg en 2 dosis, 7 días GC: imilar con placebo (n=27) El tratamiento se inicia en las 24 hs del ingreso	Medida principal: a) BQ no ventilados (40; 20 en cada grupo): -Disminución puntuación clínica a los 3 días; riesgo GC: -0,6 (DE:0,2) -Días hospitalización; riesgo GC: 8,3 (DE:0,9) b) BQ ventilados (14; 7 en cada grupo): -Días de ventilación mecánica; riesgo GC: 6,3 (DE:1,6) -Días hospitalización; riesgo GC: 17,0 (DE: 2,0) Medidas secundarias: -Uso de O2, broncodilatador o antibiótico Análisis subgrupos: -Gravedad -Historia atopia -Niveles IgE	Disminución puntuación clínica a los 3 días: -Prednisolona vs placebo: -1,2 (DE:0,2) vs -0,6 (DE:0,2); DME: -0,6 (-1,2 a -0,1); p=0,02 Días de hospitalización en no ventilados: -Prednisolona vs placebo: 7,3 (DE:1,2) vs 8,3 (DE: 0,9); DME: -1,0 (-4,1 a 2,2); p=0,54 Días de hospitalización en ventilados: -Prednisolona vs placebo: 11,0 (DE:0,7) vs 17,0 (DE:2,0); DME: -6 (-10,2 a -1,8); p<0,01 Días de ventilación mecánica: -Prednisolona vs placebo: 4,7 (DE:1,1) vs 6,3 (DE:1,6); DME: -1,6(-5,8 a 2,7); p=0,56 No diferencias significativas en la medidas secundarias No diferencias significativas en el análisis de sugrupos, salvo tendencia a mayor beneficio en BA grave	Limitaciones: - Muestra pequeña - No realizado análisis por intención de tratar (de hecho un paciente del grupo sin ventilación precisó respirador a las 24h y se retiró del análisis de eficacia) Efectos adversos: una muerte en GC (fallo respiratorio en un paciente con DBP) Evidencia directa: la magnitud de la mejoría clínica (0,6 puntos) en BA no ventilados quizás no tenga mucha importancia clínica; algo mayor interés la magnitud de menos días de hospitalización (6) en BA ventilados, pero subgrupo de pacientes muy pequeño Conflictos de interés: no

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)					
Berger ³¹⁴ 1998 Israel	ECA 3/5 (a,b,c)	<p>Emplazamiento: urgencias</p> <p>CI: niños de 1-18 m con BA (primer episodio de sibilancias asociados a síntomas catarrales)</p> <p>CE: asma, enf crónica cardiaca, infección bacteriana, tto previo con corticoides, síntomas >7 días, fiebre > 38,5°, BA grave, necesidad de atención médica inmediata</p> <p>GI: prednisolona oral (n=20): 1 mg/Kg/dosis cada 12 hs, 3 días</p> <p>GC: similar con placebo (n=18)</p> <p>Todos las BA, de ambos grupos recibieron salbutamol inhalado cada 4-6 hs</p>	<p>Seguimiento a 3 y 7 días y a los 2 años (encuesta telefónica)</p> <p>Medida de efecto:</p> <p>a) 3 días: -Mejoría clínica; riesgo GC: 83% -Cambio en puntuación clínica; riesgo GC: 2.45 (DE: 0.3)</p> <p>b) 7 días: -Mejoría clínica; riesgo GC: 94%</p> <p>c) 2 años -Síntomas respiratorios recurrentes; riesgo GC: 28,6%</p>	<p>Mejoría clínica: -Prednisolona vs placebo: a los 3 días 80% vs 83%; RAR -3.3% (-27,9 a 21,2) y a los 7 días, 90% vs 94%; RAR: -4.4% (-21,3 a 14,4)</p> <p>Cambio en la puntuación clínica: -Prednisolona vs placebo: a los 3 días 2.45 (DE:0.12) vs 2.45 (DE:0.3) ; p=0,59</p> <p>Síntomas respiratorios recurrentes en 2 años: -Prednisolona vs placebo: 35.7% vs 28,4%. IAR: 7,1 (-41,6 a 27,4)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No realizado análisis por intención de tratar - A los 2 años hubo unas pérdidas del 26% de los pacientes - Se excluyó a los niños que vomitaron la solución o no recibieron las dosis de medicación o no usaron los inhaladores según las indicaciones <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica prednisolona oral no presenta beneficios en lactantes con BA a corto ni largo plazo. En la encuesta a los 2 años no queda clara la medida de efecto "síntomas respiratorios recurrentes", pues es un término muy amplio y vago</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)					
Bülow ³¹⁵ 1999 Dinamarca	ECA multicéntrico (3 centros) 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: < 24 m ingresados con infección respiratoria VRS+ CE: contraindicación tto corticoides, tto corticoides en el mes anterior al ingreso, >48 hs desde toma muestra de VRS, prematuros con EG < 40 SG en el momento aleatorización GI: prednisolona oral (n= 73/65)*: 2 mg/ Kg/día, 5 días) GC: similar con placebo (n= 74/69)* (aleatorizados/ fase seguimiento) El tratamiento se inicia tras el ingreso	Seguimiento a 1 y 12 meses. Medidas de efecto: a)En fase aguda: -Duración de ingreso; riesgo GC: media 4 días -Necesidad de medicación beta2; riesgo GC: 85% -Medidas de soporte: Oxigenoterapia; riesgo GC: 23% Fluidoterapia; riesgo GC: 27% b)Al mes: -Nº pacientes en tto por asma; riesgo GC: 31 -Nº medio de noches con tos; riesgo GC: 6,3 c)Al año: -Nº medio noches con tos en últimas 6 semanas; riesgo GC: 7 -Nº pacientes con dtco médico de bronquitis asmática; riesgo basal: 44 Análisis subgrupos: -Edad: < 6 mes vs > 6 mes -Historia de alergia	Duración ingreso: -Prednisolona vs placebo: media 3,6 días vs 4 días; p>0,05 Necesidad de medicación beta2: -Prednisolona vs placebo: 81% vs 85%; RAR: -4,0 (-16,5 a 8,6) Necesidad oxigenoterapia: -Prednisolona vs placebo: 17% vs 23%; RAR: -6,3 (-19,8 a 7,2) Necesidad fluidoterapia: -Prednisolona vs placebo: 24% vs 27%; RAR: -2,9 (-17,8 a 11,9) Pacientes en tto por asma al mes: -Prednisolona vs placebo: 29 vs 31; p>0,05 Nº medio de noches con tos: -Prednisolona vs placebo: en el último mes 6,0 vs 6,3; p>0,05; en últimas 6 semanas: 8,0 vs 7,0; p>0,05 Nº pacientes con dtco asma: -Prednisolona vs placebo:38 vs 44; p>0,05 No diferencias en el análisis de sbgrupos	Limitaciones: - No realizado análisis por intención de tratar - Se produjeron pérdidas diferentes según la variable medida (< 20%), pero no se tuvieron en cuenta para el análisis de los datos Efectos adversos: no constan Importancia clínica: no efecto beneficioso de la prednisolona oral ni a corto, ni a medio ni a largo plazo. La población son lactantes ingresados por infección respiratoria VRS+, no sólo BA, con distintos grados de gravedad (incluido un 10% con CPAP) Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)					
Goebel ³¹⁶ 2000 EE.UU.	ECA 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: ambulatorios</p> <p>CI: ≤23 meses con primer episodio de sibilancias que no respondieron a tto con salbutamol en el contexto de una viriasis (rinorrea, tos, fiebre < 38°)</p> <p>CE: enfermedad crónica cardiopulmonar, reflujo gastroesofágico, edad gestacional < 36 s, defecto inmunológico, fiebre >38,5°C, antibiótico en la semana anterior, antitérmico 8 hs antes, puntuación clínica <2 o >9, vómito previo</p> <p>GI: prednisolona oral (n=24): 2 mg/Kg/día cada 12 hs, 5 días)+ Salbutamol</p> <p>GC: similar con placebo + salbutamol (n= 24) (El salbutamol se administró por vía oral, salvo a los pacientes ingresados y a alguno que tenía aerosoles)</p>	<p>Medida principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cambios puntuación clínica entre día 0 y 2 -Cambios puntuación clínica entre día -0 y 3 -Cambios puntuación clínica entre día 0 y 6 <p>Medidas secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hospitalización; riesgo GC: 8,3% <p>Análisis subgrupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -VRS 	<p>Cambios de puntuación clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Prednisolona vs placebo: significativa diferencia entre día 0 y 2 en GI [4.0 (DE:1.5) vs 2.7 (DE:1.4); p<0,05] no en GC. No significativa diferencia en ningún grupo entre día 0 y 3 y entre día 0 y 6 <p>Hospitalización:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Prednisolona vs placebo: 16,3% vs 8,3%; IRA: 8,3 (-10,2 a 26,9); IRR: 100% (-59 a 890) <p>No diferencias entre BA VRS+ o VRS-</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No realizado análisis por intención de tratar - No control de variables de confusión <p>Efectos adversos: temblores en un niño que remitieron al disminuir la dosis de salbutamol</p> <p>Importancia clínica: efecto leve y transitorio del corticoide en la BA leve-moderada asociado a salbutamol (administrado pte por vía oral), clínicamente poco relevante. Aumento de hospitalización en GI</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)					
Van Woensel ³¹⁷ 2000 Holanda	ECA 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: <24m con primer episodio de BA (taquipnea, sibilancias y/o hipoventilación, cianosis y uso de músculos accesorios) VRS+ CE: tratamiento con corticoides orales en 2 meses anteriores GI: prednisolona oral (n= 24): 1mgr/kg/ día cada 12 hs, 7días GC: similar con placebo (n= 23) El tratamiento se inicia en las 24h del ingreso	Seguimiento telefónico a 1 y 5 años Medidas de efecto: -Prevalencia de sibilancias durante 1er año de vida; riesgo GC: 48% -Prevalencia de sibilancias a los 5 años de vida: -Sibilancias transitorias (sibilancias en el 1er año de vida que ceden a los 5); riesgo GC: 17% -Sibilancias persistentes (sibilancias en el 1er año de vida que persisten hasta los 5 años); riesgo GC: 31% -Sibilancias de instauración tardía (no sibilancias en el 1er año y comienzo sobre los 5 años); riesgo GC: 13% Análisis subgrupos: -Gravedad	Prevalencia de sibilancias en 1er año: -Prednisolona vs placebo: 50% vs 48%; IAR 2.2% (-26 a 30) Prevalencia de sibilancias a los 5 años: -Prednisolona vs placebo: para sibilancias transitorias: 8% vs 17%; RAR: 9.1% (-10 a 28); para sibilancias persistentes: 42% vs 31% ; IAR: 11.2% (-16 a 38); para sibilancias tardías: 17% vs 13%; IAR: 3.6% (-16 a 23) No diferencias significativas respecto al análisis por gravedad	Limitaciones: - Muestra pequeña (cálculo efectuado para el estudio a corto plazo realizado por los mismos autores en 1997) - Sesgo de memoria del cuestionario telefónico de seguimiento (minimizado por el doble ciego) Efectos adversos: no constan Importancia clínica: no efectivo prednisolona oral para prevenir sibilancias postbronquiolitis (VRS+) a medio ni a largo plazo (incluso tendencia a empeorar) Conflictos de interés: no constan

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)					
Schuh ³¹⁸ 2002 Canadá	ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	<p>Emplazamiento: urgencias</p> <p>CI: 2-23 m con primer episodio de BA moderada-grave (RDAI ≥6)</p> <p>CE: enfermedad cardíaca o pulmonar, prematuros, inmunodeficientes, varicela activa o exposición reciente ventilación mecánica, enfermedad neuro-muscular</p> <p>GI: dexametasona oral (n=36): 1 mg/Kg, 1 día + 0,6 mg/kg, días 2-5) + Salbutamol (3 veces/día, 5 días)</p> <p>GC: similar con placebo + Salbutamol (n= 34)</p>	<p>Seguimiento a 1, 2, 3 y 4 hs, 7 días (visita domiciliaria) y 28 días (encuesta telefónica)</p> <p>Medidas primarias: -Variación RACS 4 hs tras ingreso ; riesgo GC: -3,2 (DE:3,7)</p> <p>-RACS ≤5 4 hs tras ingreso ; riesgo GC: 24%</p> <p>Medidas secundarias: -Tasa de hospitalización a las 4 hs.; riesgo GC: 44%</p> <p>-Variación RACS a los 7 días; riesgo GC: -9.3 (DE:4.9)</p> <p>-Visitas médicas entre día 7 y 28; riesgo basal: 48%</p> <p>-Uso adicional de corticoides; riesgo basal: 22%</p> <p>-FR a las 4 hs y 7 días</p> <p>-SatO2 a las 4 hs y 7 días</p>	<p>Variación RACS a las 4 hs tras ingreso: -Dexametasona vs placebo: -5.0 (DE:3.1) vs -3,2 (DE: 3,7); p=0.029</p> <p>RACS ≤5 4 hs tras ingreso: -Dexametasona vs placebo: 48% vs 24%; IAB: 23,7% (2,0 a 45,4); p= 0,048</p> <p>Tasa de hospitalización a las 4 hs: -Dexametasona vs placebo: 19% vs 44%; RAR: 24,7% (4 a 45); RRR: 55,9 (5 a 79); NNT: 4 (2 a 28); p=0.039</p> <p>Variación RAC a los 7 días: -Dexametasona vs placebo: -8.9 (DE:5.2) vs -9.3 (DE:4.9) ; p=0.750</p> <p>Visitas médicas entre días 7 y 28: -Dexametasona vs placebo: 25% vs 48%; RAR: 21,7 (-1 a 44)</p> <p>Uso adicional de corticoides: -Dexametasona vs placebo: 0% vs 22%. RAR: 21,9% (7 a 36)</p> <p>No diferencias en la FR y SatO2 a las 4 hs y 7 días</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muestra pequeña (los 70 pacientes de la muestra se seleccionaron de un total de 1646 casos de BQ y se eligieron de niños que acudieron a Urgencias entre las 8 y 21 hs) - Mayor atopia en GI (p=0,013); <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: dexametasona oral (utilizada a dosis altas) es eficaz en BA VRS+ moderada-grave atendida en Urgencias para evitar la hospitalización a corto plazo (4 hs); no efecto a medio plazo</p> <p>Conflictos de interés: no (becas de fundación propio hospital y Ministerio de Sanidad de Canadá)</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)					
Csonka ³¹⁹ 2003 Finlandia	ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	<p>Emplazamiento: urgencias; CI: 6-35 meses con taquipnea, sibilancias y empleo de musculatura respiratoria accesoria en presencia de una viriasis (rinorrea y fiebre >37.5°C) CE: diagnóstico previo de asma, 2 o más episodios de sibilancias previos, estridor inspiratorio, epiglotitis, cuerpo extraño, medicación antiinflamatoria en 14 días previos, enfermedad pulmonar crónica GI: prednisolona oral (n=113): 2 mgr/kg/ día cada 12 hs, 3 días GC: similar con placebo (n=117) El tratamiento se inicia al ingreso</p>	<p>Medida primaria: -Necesidad de medicación adicional para el asma (sólo en hospitalizados, GI=62, GC= 61); riesgo GC: 18% Medidas secundarias: -Tasa de hospitalización; riesgo GC: 53% -Hospitalización > 3 días; riesgo GC: 67,7% -Síntomas > 3 días; riesgo GC: 39,3% -Estancia media en el hospital; riesgo GC: 3,0 (P25-75: 2,0-5,0) -Días hasta ausencia de síntomas. -En hospitalizados; riesgo GCI: 2,0 (P25-75:1,0-3,0) -En no hospitalizados; riesgo GC: 2,0 (P25-75:1,0-3,0)</p>	<p>Necesidad de medicación adicional para el asma: -Prednisolona vs placebo: 37.1% vs 18%; IAR 19.1% (4 a 34); NNT: 5 (IC95%: 3 a 27) Tasa de hospitalización: -Prednisolona vs placebo: 54% vs 53%; RAR 1,0% (IC95%: -11.9 a 13.9) Hospitalización > 3 días: -Prednisolona vs placebo: 47,5% vs 67,7%; RAR: 20,2% (3 a 37); NNT: 5 (IC95%: 3 a 32) Síntomas > 3 días: -Prednisolona vs placebo: 18,6% vs 39,3%; RAR: 20,7% (9 a 32); NNT: 5 (3 a 11) Estancia media en el hospital: -Prednisolona vs placebo: 2,0 (P25-75: 2,0-4,5) vs 3,0 (P25-75: 2,0-5,0); p=0.060 Días hasta ausencia de síntomas: -Prednisolona vs placebo: en hospitalizados 1,0 (P25-75:1,0-2,0) vs 2,0 (P25-75:1,0-3,0), p < 0.001; en no hospitalizados 1,0 (P25-75: 0,0-2,0) vs 2,0 (P25-75:1,0-3,0), p=0.006</p>	<p>Limitaciones: - Se recogieron los síntomas por un diario (se intentó paliar el sesgo de observador con el doble chequeo del cuidador) - No se especifican los criterios para administrar medicación adicional y sólo se considera en los ingresados - La duración de la estancia hospitalaria puede estar condicionada por otros factores (la aleatorización y el análisis por intención de tratar reduce la probabilidad de error sistemático) Efectos adversos: GI vs GC en vómitos (4 vs 9), diarrea (6 vs 6), exantema (0 vs 2) y cansancio (2 vs 3) Importancia clínico: el efecto beneficioso obtenido (en la gravedad, duración hospitalización y síntomas) por el curso corto de corticoides orales se refiere a lactantes con cualquier dificultad respiratoria inducida por virus, sin especificar tipo de enfermedad y/o virus responsable Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)					
Zhang ³²⁰ 2003 Brasil	ECA 3/5 (a,b,d)	Emplazamiento: hospital CI: < 12 m ingresados con BA: primer episodio de sibilancias y dificultad respiratoria, en contexto de una viriasis (coriza y/o T ^a >37.5) CE: < 4 semanas, enfermedad cardio-pulmonar crónica, rpta favorable a una dosis de fenoterol, corticoides en las 4 semanas anteriores, estado crítico GI: prednisolona oral (n= 28): 1 mgr/kg/ día y 5 días + tto estándar GC: tto estándar (n= 24)	Seguimiento a 1, 3, 6 y 12 meses Medidas primarias: -Sibilancias a 1 mes; riesgo GC: 83,3% -Sibilancias a 3 meses; riesgo GC: 79,2% -Sibilancias a 6 meses; riesgo GC: 66,7% -Sibilancias a 12 meses; riesgo GC: 58,3% Medidas secundarias: -Días de hospitalización; riesgo GC: 5 -Duración oxigenoterapia; riesgo GC: 24 hs -Días hasta mejoría clínica; riesgo GC: 4	Sibilancias a 1 mes: -Prednisolona vs control: 73.1% vs 83,3%; RAR: 8.3% (-14 a 30) Sibilancias a 3 meses: -Prednisolona vs control: 73.1% vs 79,2%; RAR: 6.2% (-19 a 27) Sibilancias a 6 meses: -Prednisolona vs control: 65.4% vs 66,7%; RAR: 1.3% (-25 a 27) Sibilancias a 12 meses: -Prednisolona vs control: 50.0% vs 58,3; RAR: 8.3% (-19 a 35) Días de hospitalización: -Prednisolona vs control: 6 vs 5; p=0.7 Días de oxigenoterapia -Prednisolona vs control: 24 hs vs 24 hs; p=0.4 Días hasta mejoría clínica: -Prednisolona vs control: 4 vs 4; p=0.8	Limitaciones: - No enmascaramiento, dado que el Grupo control no recibió placebo (en todo caso el sesgo favorecería al GI, lo que no modificaría el resultado final) - Muestra pequeña. El tamaño de la muestra se calculó para demostrar una reducción del 50% en las sibilancias postbronquiolitis, pero puede ser escasa para demostrar una diferencia menor (en cualquier caso, no sería de esperar cambios con mayor tamaño muestral dada la similitud de resultados en variables primarias y secundarias) Efectos adversos: no Evidencia directa: no efecto de un ciclo corto de prednisolona oral sobre los efectos a corto y largo (sibilancias postbronquiolitis) en BA hospitalizadas, si bien no diferencia en el estudio el tipo de virus Conflictos de interés: no

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)					
Corneli ³²¹ 2007 EE.UU.	ECA multicéntrico (20 centros) 5/5 (a,b,c,d,e)	Emplazamiento: urgencias. CI: 2-12 m con primer episodio de BA moderada-grave (según criterios RDAI) CE: reacciones adversas a dexametasona, enfermedad cardiaca o pulmonar, prematuros, inmunodeficientes, tto corticoides en 14 días previos, varicela, idioma distinto al inglés o español, enfermos críticos GI: dexametsona oral (n= 305): 1 mg/Kg, dosis única) GC: similar con placebo (n= 295)	Medida primaria: -Tasa de hospitalización 4 hs tras administración; riesgo GC: 41,0% Medidas secundarias: (todos a las 4hs tras administración): -Cambios en la escala de dificultad respiratoria RACS; riesgo GC: -4,8 (DE: 4,6) -Cambios en RDAI; riesgo GCI: -3,9 (DE: 3,2) -Cambios en frecuencia respiratoria (rpm); riesgo GC: -7 (DE:14) -Cambios en SatO2 (%); riesgo GC: 0,9 (DE: 3,2) -Cambios en frecuencia cardiaca (lpm); riesgo GC: -5 (DE:25) -Cambios en temperatura (°C); riesgo GC: -0,2 (DE:1,0) Análisis por subgrupos: -Con o sin antecedentes personales de eccema o familiares de asma -Con o sin VRS	Tasa de hospitalización: -Dexametasona vs placebo: 39,7% vs 41,0%, DAR: -1,3% (-9,2 a 6,5) Cambio en la escala RACS: -Dexametasona vs placebo: -5,3 (DE:4,7) vs -4,8 (DE:4,6); DAR: -0,5 (-1,3 a 0,3), p=0,21 Cambio en la escala RDAI: -Dexametasona vs placebo: -4,4 (DE:3,1) vs -3,9 (DE:3,2); DAR: -0,5 (-1,0 a -0,1), p= 0,03 Cambios en FR: -Dexametasona vs placebo: -8 (DE:15) vs -7 (DE: 14); DAR: -1,0 (-3,0 a 1,0), p= 0,39 Cambios en SatO2: -Dexametasona vs placebo: 0,3 (DE:3,3) vs 0,9 (DE:3,2) ; DAR: -0,6 (-1,0 a -0,1), p= 0,02 Cambios en FC: -Dexametasona vs placebo: -13 (DE:24) vs -5 (DE:25); DAR: -8,0 (-12,0 a -5,0), p < 0,001 Cambios en temperatura: -Dexametasona vs placebo: -0,6 (DE:0,9) vs -0,2 (DE:1,0); DAR: -0,4 (-0,6 a -0,3), p < 0,001 No diferencias en los análisis por subgrupos	Limitaciones: no Efectos adversos: escasos y no significativos Importancia clínica: las diferencias significativas encontradas (RDAI, SatO2, FC y temperatura) son clínicamente irrelevantes y consecuencia del 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) Conflictos de interés: dos autores declaran haber recibido ayudas de algunas firmas farmacéuticas

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)					
Plint ³²² 2009 Canadá	ECA multicéntrico (8 centros) 5/5 (a,b,c,d,e)	Emplazamiento: urgencias. CI: 6-12 m con primer episodio de BA moderada (RDAI 4-15) CE: tto broncodilatador en urgencias, episodios previos sibilancias o asma, enf cardíaca o pulmonar, prematuros, inmunodeficientes, tto corticoides en 14 días previos, varicela, dificultad idiomática, enfermos críticos G11: (n= 200) adrenalina nebulizada (2 nebulizaciones cada 30 min de 3 ml Adr) + dexametsona oral (1 mg/Kg –máx 10 mg- en urgencias y 0,6 mg/Kg/día –máx 10 mg- y 5 días) G12: (n= 199) adrenalina nebulizada + placebo oral G13: (n= 200) placebo nebulizado + dexametasona oral GC: (n= 201) placebo nebulizado y oral	Controles a 0,60,90,120,180 y 240 min. Seguimiento por teléfono diario a 7 días, cada 2 días hasta 14 días y cada 3 días hasta 22 días Medida primaria: -Ingreso hospital a 7 días; riesgo GC: 24,4% Medidas secundarias: -Cambios RDAI, FC, FR, SatO2 a 30 y 60 min -Duración síntomas -Atención médica hasta día 22 Análisis por subgrupos: -Con o sin antecedentes familiares de asma -Con o sin VRS -Gravedad enfermedad	Tasa de hospitalización a 7 días: -G11 vs GC: 17,1% vs 26,4%, RAR: -9,3% RR= 0,65 (0,45 a 0,95 en análisis no ajustado, p=0,02; 0,41 a 1,03 en análisis ajustado, p=0,07) No diferencias RR en G12 y G13 con GC. Cambio RDAI a 60 min: -G11 vs GC: -2,50 (DE: 2,58) vs -1,65 (DE: 2,42); p<0,001 -G12 vs GC -2,45 (DE: 2,32) vs -1,65 (DE: 2,42); p<0,001 Cambio FC a 60 min: -G11 vs GC: 5,20 (DE: 17,8) vs -3,24 (DE: 18,8); p<0,001 Tiempo al alta (hs) : -G11 vs GC: mediana 4,6 vs 5,3; p=0,02 No diferencias cambio FR ni SatO2. No diferencias entre otros grupos No diferencias en el análisis por subgrupos No diferencias en los análisis por subgrupos	Limitaciones: - Pequeñas desviaciones del protocolo, pero distribuidas homogéneamente entre grupos - Para manejar algunas limitaciones del estudio se realizó análisis estadístico ajustado y no ajustado Efectos adversos: escasos y no significativos, sin diferencias entre grupos Importancia clínica: es preciso tratar a 11 lactantes con el tratamiento combinado para evitar una hospitalización (mayor efecto a partir del tercer día de tto), sin diferencias cuando se considera el tratamiento individualizado con Adr nebulizada o Dx oral. Considerar como exploratorio el efecto sinérgico entre broncodilatadores y corticoides. Conflictos de interés: no existe

C) CORTICOIDES PARENTERALES

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides parenterales vs placebo					
Dabbous ³²³ 1966 EE.UU.	ECA 2/5 (a,c)	Emplazamiento: hospital CI: < 24 meses, con signos de enfermedad viral y dificultad respiratoria aguda sin respuesta a la adrenalina subcutánea CE: no constan GI: prednisolona IM: (n=22): 5 mg/kg/día cada 12 hs, día 1 y 2'5 mg/kg/día cada 12 hs, día 2. GC: similar con placebo (n=22) (Todos recibieron una dosis de adrenalina subcutánea al ingreso y 5 días de tetraciclina)	Seguimiento a 4, 6, 12, 24, 30, 36, 48 y 60 hs y 3, 4, 5 y 6 días y 2 y 4 semanas Medidas principales: (durante todo el seguimiento) - Puntuación clínica propia (cianosis, actividad, tos, FR, retracciones, vibración, sibilancias, espiración alargada y hepatoesplenomegalia) Medidas secundarias: -Tiempo de hospitalización (hs) - Cambios radiológicos (al ingreso y durante el seguimiento) - Eje QRS - Cambios equilibrio ácido-base	Puntuación clínica durante el seguimiento: -Prednisolona vs placebo: no diferencias significativas (datos en gráfica) Tiempo de hospitalización: -Prednisolona vs placebo: 100 ± 36,4 vs 124 ± 36,7 hs; no significativo y, además el tiempo de ingreso, no se derivó de la evolución de la enfermedad sino de otros datos subjetivos No diferencias en el resto de medidas secundarias	Limitaciones: - Criterios de inclusión imprecisos y no constan criterios de exclusión - Muestra pequeña - No consta si ocultación del método de aleatorización - Aunque el seguimiento durante los primeros días fue del 100%, no se tienen en cuenta las pérdidas en el seguimiento posterior: 50% a las 4 semanas y 13% a las 2 semanas - No análisis por intención de tratar Efectos adversos: no muertos ni efectos secundarios Importancia clínica: escasa evidencia indirecta derivada de pacientes poco definidos (incluirá patologías diferentes a BQ) e intervención no común en nuestros días (incluyendo antibioterapia) sobre la falta de eficacia de prednisolona IM en los resultados a corto y medio plazo Conflictos de interés: toda la medicación la proporcionó Upjohn Company

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides parenterales vs placebo					
Leer ³²⁴ 1969 EE.UU.	ECA multicéntric o 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: < 30 meses, con dificultad respiratoria aguda CE: no consta GI: betametasona IM (n=148): dosis inicial a 0,44 mgr/kg IM o IV y posteriores a 0,22 mgr/kg/12h IM (6 dosis totales) GC: similar con placebo (n= 149)	Medidas de efecto: -Signos de dificultad respiratoria (disnea, retracciones, aleteo nasal, sibilancias, crepitantes, cianosis) con duración < 1 día, 1, 2, 3 ó 4 días -Necesidad de antibioterapia (riesgo GC: 42.2%) -Fiebre a los 5 días (riesgo GC: 4%) -Cambios radiológicos -Complicaciones	Signos de dificultad respiratoria: -Betametasona vs placebo: no diferencias significativas para ninguno de los signos individuales y en ningún momento Necesidad de antibioterapia: -Betametasona vs placebo: 35,8% vs 42,2%; RAR: -6.5 (-17 a 5) Fiebre a los 5 días: -Betametasona vs placebo: 0.7% vs 4%; RAR: -3.4% (-1 a 0.1) No diferencias en cambios radiológicos ni complicaciones (no se aportan datos)	Limitaciones: - Criterios de inclusión imprecisos y no constan criterios de exclusión - El 18% de los pacientes había tenido un episodio previo de BQ y 6% tenía historia previa de asma (no se sabe la distribución de estos pacientes entre los grupos) - No sabemos la gravedad clínica de los pacientes para poder comparar los resultados con otros estudios; pero dado que se comenta de un 28% de cianosis se supone que los pacientes presentaban un cuadro moderado-grave - No valoran la duración de la hospitalización Efectos adversos: no constan Importancia clínica: escasa evidencia indirecta derivada de pacientes poco definidos (incluirá patologías diferentes a BA) e intervención no común en nuestros días (6 dosis corticoide IM) sobre la falta de eficacia de betametasona IM en los resultados a corto plazo Conflictos de interés: Shering Corporation costeo el estudio y facilitó la betametasona y el placebo

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides parenterales vs placebo					
Tal ³²⁵ 1983 Israel	ECA 3/5 (a,b,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: 1-12 meses con crisis aguda de sibilancias y puntuación clínica 6-11 (máx 12)</p> <p>CE: bronconeumonía, insuficiencia cardíaca, aspiración de cuerpo extraño, fibrosis quística, displasia broncopulmonar</p> <p>G11 (n=8): dexametasona IM, 0,3 mg/kg al ingreso y 0,1 mg/kg/8 h, 3 días</p> <p>G12 (n=8): dexametasona IM a dosis iguales a G11 + salbutamol nebulizado 0.5ml/6h + salbutamol oral a 0.15mgr/kg/8h</p> <p>G13 (n=8): placebo IM (similar a dexametasona)+ salbutamol nebulizado 0.5ml/6h + salbutamol oral a 0.15mgr/kg/8h.</p> <p>GC: placebo (n=8): placebo IM (similar a dexametasona) (A las 48h del ingreso si no mejoría respiratoria se añadía salbutamol en las mismas dosis a G11 y GC)</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <p>-Mejoría media en la puntuación clínica (frecuencia respiratoria, sibilancias, cianosis, retracciones); riesgo basal: -1.35 puntos/día</p> <p>-Fallo terapéutico (no mejoría de la puntuación clínica a 48 hs); riesgo GC: 50%</p> <p>-Equilibrio ácido base PaCO2 y PaO2)</p>	<p>Mejoría en puntuación clínica:</p> <p>-G11 vs GC: -1.36 puntos/día vs -1.35 puntos/día; p>0,05</p> <p>-G12 vs GC: -3.00 puntos/día vs -1.35 puntos/día; p<0,1</p> <p>-G13 vs GC: -1.33 puntos/día vs -1.35 puntos/día; p>0,05</p> <p>Fallo terapéutico:</p> <p>-G11 vs GC: 62,5% vs 50%; p>0,05</p> <p>-G12 vs GC: 0% vs 50%; RAR 50% (15 a 85)</p> <p>-G13 vs GC: 37,5% vs 50%; p>0,05</p> <p>No diferencias en equilibrio ácido base: no se aportan datos (figura)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Criterios de inclusión imprecisos: incluye BQ, asma y otras sibilancias y no se indica la proporción en cada grupo - Muestra muy pequeña; no se hace referencia al cálculo del tamaño muestral - La administración de la dexametasona se hizo con ocultamiento pero no la administración de salbutamol. Llama la atención la dosis de salbutamol, excesiva para las dosis que se suelen dar de forma habitual. - No análisis por intención de tratar: los pacientes con fracaso en el tratamiento se excluyeron del estudio tras el empeoramiento (6.2%) <p>Efectos adversos: no constan con dexametasona. Temblores en un niño, secundarios al salbutamol</p> <p>Importancia clínica: escasa evidencia indirecta de la potencial ventaja de la combinación dexametasona IM y salbutamol (nebulizado + oral), pues es un estudio con muy pocos pacientes, en donde no se diferencia asma y BA y con una excesiva dosis de salbutamol. Los resultados deben mirarse con reservas</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides parenterales vs placebo					
Springer ³²⁶ 1990 Israel	ECA 3/5 (a,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: 1,5-11 meses con clínica de BA CE: episodio previo de sibilancias, asma o atopia. GI: hidrocortisona IV (n=25): 1mg/kg/h hasta puntuación clínica <6; después prednisona oral a 2mg/kg/día hasta el alta GC: similar con placebo (n=25) (Todos los pacientes recibieron salbutamol inhalado /6h)	Seguimiento 2-4 semanas Medidas de efecto: -Cambios en puntuación clínica (frecuencia respiratoria, sibilancias, cianosis, uso musculatura accesoria) al ingreso, 1, 2, 3, 4 y 5 días -Días de ingreso (riesgo GC: 5,2 ± 1,7) -Estudios de función pulmonar (sólo en 14 pacientes, 7 en cada grupo)	Cambios en puntuación clínica: -Hidrocortisona vs placebo: no significativo en ningún momento analizado (datos en gráfica) Días de ingreso: -Hidrocortisona vs placebo: 5,0±1,2 vs 5,2 ± 1,7; p>0,05 Estudios de función: no significativa diferencia	Limitaciones: - Criterios de inclusión imprecisos - Muestra pequeña; no se hace referencia al cálculo del tamaño muestral - Se expresa de un método doble ciego para la administración del corticoide o placebo, pero no hace referencia si el enmascaramiento se mantuvo - Método incorrecto de aleatorización (de forma alternante), lo que provocó grupos no similares: historia familiar de asma significativamente mayor en el grupo placebo (p<0,05) Efectos adversos: no constan Importancia clínica: no hay evidencia de que la administración de corticoide mejore la evolución clínica de los niños con BA Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides parenterales vs placebo					
Roosevelt ³²⁷ 1996 USA	ECA 3/5 (a,c,e)	Emplazamiento: hospital CI: 4 semanas-12 meses con primer episodio de sibilancias CE: ingreso inicial en UCI, cardiopatía congénita, historia previa de ventilación mecánica o necesidad de oxígeno. GI: dexametasona IM (n=65): 1 mg/kg/d cada 24 horas, 3 días GC: similar con placebo (n= 53)	Seguimiento cada 12 hs durante el ingreso y a los 14 días (encuesta telefónica) Medidas principal: -Tiempo de resolución (periodos de 12 h hasta: O2> 95%, no uso musculatura accesoria, no sibilancias o solo al final de la espiración y alimentación normal) -Duración oxigenoterapia Medidas secundarias: -Uso antibióticos o broncodilatadores -Síntomas a los 14 días -Sanos (riesgo GC: 86%) -Ausencia de dificultad respiratoria (riesgo GC: 88%) -Buena tolerancia oral (riesgo GC: 95%) -Visitas al médico (riesgo GC: 12%) Análisis de subgrupos: -VRS -Hipoxia -Historia de atopia -VRS e historia de atopia	Tiempo de resolución: -Dexametasona vs placebo: hazar ratio: 1.3 (0.9 a 1.3); p=0.22 Duración oxigenoterapia: -Dexametasona vs placebo: hazar ratio: 0.9 (0.6 a 1.4); p=0.74 Primeras 12 hs más necesidad de O2 en Grupo dexametasona (p<0.05, datos en figura) y a partir de las 12 hs, no significativo (datos en figura) Síntomas a los 14 días: -Dexametasona vs placebo: sanos 91% vs 86% (p=0,41), ausencia dificultad respiratoria 98% vs 88% (p=0,07) y buena tolerancia oral 98% vs 95% (0,57) Visitas al médico -Dexametasona vs placebo: 36% vs 12% (p=0,01), si bien la mayoría de visitas por causas no respiratorias No diferencias en el uso de antibióticos o broncodilatadores No diferencias en el análisis de subgrupos	Limitaciones: - No se especifica el método de aleatorización (de forma alternante) y no descrito si secuencia oculta de la misma - La aleatorización ofreció diferencias basales entre los grupos (luego consideradas en el análisis de subgrupos), sólo significativa en SatO2 al ingreso (<95% en 79% del GI y en 59% de GC, p=0.02) - Seguimiento telefónico en sólo el 69% GI y 78% GC a los 14 días del alta; asimismo 15 pacientes fueron dados de alta antes de completar las 3 dosis, pero fueron incluidos en el análisis Efectos adversos: sangre oculta en heces en 2/56 de GI y 1/53 de GC Importancia clínica: aunque la dosis de corticoide utilizada es superior a la que se usa habitualmente, los resultados del estudio muestran que el tratamiento con dexametasona IM en niños ingresado no aporta ventajas sobre el tratamiento habitual Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides parenterales vs placebo					
De Boeck ³²⁸ 1997 Bélgica	ECA 3/5 (a,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: < 24 meses con síntomas catarrales, VRS + y primer episodio de sibilancias, menos de 5 días de duración del cuadro CE: cardiopatía, neumopatía o inmunodeficiencia, edad Gestacional < 34 semanas GI: dexametasona IV (n=14): 0,3mg/12h, día 1, 0,015mgr/Kg/24h, días 2 y 3 GC: similar con placebo (n= 15) (En todos tratamiento con salbutamol 0.25ml + bromuro de ipratropio 0.25ml cada 6hs)	Medidas de efecto: -Mejoría en puntuación clínica -Días de hospitalización (riesgo GC: 6.6 ±0,3) -Frecuencia respiratoria -Sat O2 -Función pulmonar 3 días antes (11 GI y 13 GC) y después (9 GI y 11 GC) del broncodilatador (volumen minuto, resistencia inspiratoria, resistencia espiratoria y distensibilidad dinámica pulmonar)	Mejoría en puntuación clínica: -Dexametasona vs placebo: no diferencias significativas (datos en figura) Días de hospitalización: -Dexametasona vs placebo: 6,0 ±0,7 vs 6.6 ±0,3; no significativo No diferencias significativas en frecuencia respiratoria, SatO2 ni en ningún ítem de función pulmonar	Limitaciones: - Muestra pequeña; no se hace referencia al cálculo del tamaño muestral - No descrito el método de aleatorización y si secuencia oculta de la misma - Tres pacientes (9.9%) no completaron el estudio y se eliminaron del análisis. Efectos adversos: no constan Importancia clínica: en niños ingresados por primer episodio de BA VRS + el tratamiento con dexametasona IM no mejora la evolución clínica Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides parenterales vs placebo					
Buckingham 329 2002 USA	ECA multicéntric o (2 centros) 4/5 (a,b,d,e)	Emplazamiento: hospital CI: < 24 meses, VRS +, que requieren ventilación mecánica <36 horas del ingreso CE: hemocultivo positivo, inmunodeficiencia, VAFO o ECMO, uso de corticosteroides 3 semanas antes, uso de O2 más de 7 días en los últimos 3 meses, ribavirina o exposición a varicela 21 días antes GI: dexametasona IV (n=22): 0.5mgr/kg/ dosis cada 12 hs, 4 días GC: similar con placebo (n= 19)	Seguimiento diario durante el ingreso y 30 días Medida principal: -Cambios en cuantificación VRS en secreción traqueal en relación al ingreso (día 0) Día 1 vs 0; R. GC: -0,42±1,27 (n=17) Día 2 vs 0; R. GC: -1,58±1,20 (n=15) Día 5 vs 0; R. GC: -2.34±1,19 (n=10) Día 7 vs 0; R. GC: -1,78±1,01 (n=6) Medidas secundarias: -Leucocitos en aspirado traqueal -Ac antiVRS: Fase aguda; R. GC: 71[10-127] Fase de convalecencia; R. GC: 124[34-769] -Días de ventilación mecánica (riesgo GC: 6,0± 4,5) -Días de hospitalización (riesgo GC: 10,0± 5,5) Análisis subgrupos: -Edad -Prematuridad	Cambios en la cuantificación VRS en secreción traqueal en relación al ingreso: -Dexametasona vs placebo: Día 1= 0,13±0,83 (n=20) vs -0,42±1,27 (n=17); p=0,05 Día 2=-0,68±1,05 (n=18) vs -1,58±1,20 (n=15); p=0,03 Día 5= -2.17±1.5 (n=5) vs -2.34±1,19 (n=10); p=0,85 Día 7= -3.91±1.27(n=3) vs -1,78±1,01 (n=6); P=0,07 Leucocitos en aspirado traqueal: -Dexametasona vs placebo: diferencias no significativas (no aportan datos) Ac antiVRS: -Dexametasona vs placebo: en fase aguda 63[10-394] vs 71[10-127] (p>0,05) y en fase de convalecencia 113[25-1939] vs 124[34-769] (p>0,05) Días de ventilación mecánica: -Dexametasona vs placebo: 5,5 ± 4,0 vs 6,0 ± 4,5; p= 0,76) Días de hospitalización: -Dexametasona vs placebo: 11,0 ± 6,0 vs 10,0 ± 5,5; p=0,4 Los niños más pequeños requirieron más días de ventilación mecánica (p=0,03), de ingreso en UCI (p=0,03) y hospitalización (p=0,04) Los niños con EG <35 SG requirieron más ventilación mecánica (p=0,07), ingreso en UCI (p=0,01) y hospitalización (p=0,05).	Limitaciones: - El estudio se basa en niños con infección grave, pero excluye los más severos, al excluir los que requirieron VAFO y/o ECMO. Incluyen a niños con otras patologías por VRS además de BQ - Muestra pequeña. Dado que la muestra se calculó para detectar diferencia en la cuantía viral, resulta escasa para valorar diferencias en días con ventilación mecánica u hospitalización (detectaría una diferencia > de 50% en VM y del 40% en hospitalización) - Existen diferencias entre días de ventilación mecánica e ingreso en UCI entre los 2 centros (p=0,03 y p=0,02), lo que puede indicar diferencias de manejo entre los mismos - El número de niños con resultado de VRS en secreción traqueal en los días 5 y 7 es muy pequeño (inferior al tamaño de muestra calculado). El cálculo de lo Ac antiVRS se hizo con unas pérdidas del 22% (27% en GI y 11% en GC) Efectos adversos: un paciente del GI presentó insuficiencia respiratoria grave que no reversionó con VAFO ni ECMO, siendo éxito a los 38 días. Otro paciente del GI presentó un neumotórax Importancia clínica: estudio diseñado para detectar diferencias en la cuantificación viral de VRS en secreción traqueal, para lo que detecta una disminución significativa en el GC respecto al GI en las primeras 24-48 hs, pero no posteriormente (aunque entonces el tamaño de la muestra fue mucho menor y los resultados son cuestionables). Respecto a los días de ventilación y hospitalización, no se encontraron diferencias significativas (aunque la muestra fue demasiado pequeña y el estudio no se diseño a tal efecto) Conflictos de interés: no constan

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides parenterales vs placebo					
Van Woensel ³³⁰ 2003 Holanda	ECA multicéntrico (5 centros) 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: UCI CI: < 24 meses con infección respiratoria de vías bajas por VRS con ventilación mecánica CE: uso de corticoides 2 meses antes. GI: dexametasona IV (n=37): 0,15 mg/kg/ 6 horas, 48 horas GC: similar con placebo (n=46) Ambos tratamientos se administran <24 hs del inicio de VM :	Seguimiento a los 2, 3, 7, 10 y 14 días Medidas principales: -Días ventilación mecánica (riesgo GC: 8,5 ±0,9) -Días de ingreso en UCI (riesgo GC: 9,9±0,9) -Días de ingreso en hospital (riesgo GC: 14,9±1,2) -Días de oxigenoterapia (riesgo GC: 10,9±1,0) Medidas secundarias: -Negativización de VRS por inmunofluorescencia a los 14 días (riesgo GC: 19%) -Tratamiento concomitante con antibióticos, broncodilatadores, paralizante. Análisis subgrupos: -Bronquiolitis (PaO ₂ /FiO ₂ > 200 y MAP ≤ 10 cmH ₂ O). Grupo dexametasona (n=18) vs placebo (n=21) vs -Neumonía (PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 y MAP > 10 cmH ₂ O) Grupo dexametasona (n=19) vs placebo (n=22)	Días de ventilación mecánica: -Dexametasona vs placebo: 6,9±0,7 vs 8,5 ±0,9; DR -1.6 (-3,8 a 0,8); p= 0.19 Días de ingreso en UCI: -Dexametasona vs placebo: 9,1±0,9 vs 9,9±0,9; DR -0.7 (-3,4 a 1,8); p=0.53 Días de ingreso en hospital: -Dexametasona vs placebo: 15,9±1,5 vs 14,9±1,2; DR 1 (-2,8 a 4,7); p=0.52 Días de oxigenoterapia: -Dexametasona vs placebo: 10,0±1,2 vs 10,9±1,0; DR -0.9 (-3,9 a 2,1); p=0.55 Negativización de VRS a los 14 días: -Dexametasona vs placebo: 16% vs 19%; p=0,6 No diferencias en tratamientos concomitantes 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) En el grupo de neumonía no se encuentran diferencias significativas	Limitaciones: - Realizan dos subgrupos con posterioridad al diseño del estudio y la aleatorización: BA y neumonía - El total de niños en el grupo BQ fue pequeño (39) muy por debajo del tamaño de muestra calculado para encontrar diferencias (60) y, por tanto, los resultados deben cuestionarse. Se incluyen niños con patología diferente a la BQ. - La aleatorización ofreció diferencias significativas en la edad (5,9 ± 0,9 meses en GI vs 9,8 ±1,6 meses en GC, p=0,04) y casi significativa a favor al sexo varón (p=0.057), pero los resultados se corrigieron para estos factores Efectos adversos: 2 pacientes del GI y 3 del GC requirieron reintubación por obstrucción de vía aérea superior post-extubación.. Un paciente del GI desarrolló hipertensión arterial maligna a los 3 días del inicio del estudio, evidenciándose una trombosis de la vena renal Importancia clínica: en < 24 m con infección de vías bajas grave por VRS (con necesidad de ventilación mecánica) la administración de dexametasona IV no mejora la evolución clínica. Los mejores resultados post-hoc en el subgrupo de BA en días de ventilación mecánica y oxigenoterapia deben interpretarse con reserva Conflictos de interés: no constan

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides parenterales vs placebo					
Kuyucu ³³¹ 2004 Turquía	ECA 2/5 (a,c)	<p>Emplazamiento: ambulatorio y urgencias</p> <p>CI: 2 a 21 meses con primera BA y RDAI ≥ 4</p> <p>CE: BD previos, asma, dermatitis atópica o rinitis alérgica, enf cardiopulmonar crónica, esteroides últimas 2 sem, datos de enf grave, padres con asma o atopia</p> <p>G1: adrenalina nebulizada(n=23):3 mg+dexametasona IM 0,6 mg/ kg a los 15'</p> <p>G2: salbutamol nebulizado (n=23): 0,15 mg/kg + dexametasona IM 0,6 mg/ kg a los 15 min</p> <p>G13: adrenalina nebulizada n=11):3 mg (hasta 3 ml con SF) + placebo IM a los 15 min</p> <p>G14: salbutamol nebulizado (n=12): 0,15 mg/kg (hasta 3 ml con SF) + placebo IM a los 15 min.</p> <p>Si a 120 min no mejora (RDAI > 3), se repitió 1 dosis y se reevaluó 30 y 60 min después</p>	<p>Seguimiento a a 0, 30, 60, 90, 120 min, 24 h y 5° día de aerosol. Los pacientes se dieron de alta y se reevaluaron a las 24 h y 5 días después por el mismo investigador</p> <p>Medida principal: -FC y FR -Puntuación clínica (RDAI)</p> <p>Medidas secundarias: -Necesidad de 2° aerosol igual al 1° -Seguimiento 2 meses para evaluar complicaciones respiratorias</p> <p>Riesgo basal G11 vs G12 vs G13 vs G14: FC: 148 (DE: 2,8) vs 141,8 (DE: 3,2) vs 144,5 (DE: 3,2) vs 149,0 (DE: 3,7); p>0,05 FR: 72,2 (DE: 1,9) vs 69,6 (DE: 1,9) vs 68,0 (DE: 2,6) vs 66,5 (DE: 3,2); p>0,05 RDAI: 7,3 (DE: 0,2), 7,2 (DE: 0,2) vs 7,4 (DE: 0,1) vs 7,7 (DE 0,1); p>0,05</p>	<p>FC, FR y RDAI: Significativamente mejores a los 120 min respecto a sus basales en los 4 grupos (p<0,05). No diferencias significativas en los eventos estudiados entre los 4 grupos a los 120 min</p> <p>FC a 90 min de G12; 137,6 lpm (DE: 2,6) fue sign menor que G13: 144,0 lpm (DE: 1,5)]; p= 0,04.</p> <p>La FC en resto de momentos, así como FR y RDAI a 30, 60, 90, 120 y 24 h no eran significativamente diferentes entre los diferentes grupos (p>0,05)</p> <p>Necesidad de 2° aerosol igual a 1°: No diferencias significativas en requerimientos de 2° dosis de aerosol entre grupos (G11 21,7%, G12 34,8%, G13 45,4% y G14 33,3%); p>0,05</p> <p>De los que recibieron 2° aerosol todos tuvieron un descenso en RDAI ≥ 4 a los 60 min vs RDAI basal</p> <p>RDAI al 5° día de G11: 2,3 (DE: 0,1) fue menor que G13: 2,9 (DE: 0,3); p=0,02 y que G14: 3,4 (DE: 0,2), p=0,000, pero no que G12</p> <p>RDAI a 5° día de G12: 2,5 (DE: 0,1) fue menor que G14, p=0,01 y menor, aunque no estadísticamente significativo, respecto al G13, p=0,09</p> <p>RDAI al 5° día de G11 y G12 no diferencias</p> <p>No ingresos en ningún grupo</p> <p>Seguimiento en los 2 meses siguientes: 23,5% de G11, 18,8% de G12 y 46,2% de G13-4 presentaron complicaciones respiratorias, sin diferencias significativas</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pequeño nº de pacientes en grupos placebo (aleatorización desequilibrada) - No describe método de aleatorización, ni si secuencia oculta de aleatorización - De los pacientes incluidos, 3 pacientes de G11, 1 de G12, 8 de G13 y 9 de G14 no siguieron controles y sus datos se excluyeron del estudio (pérdidas mayores al 20%, especialmente en grupos placebo, y no se analizó por intención de tratar). La falta de mejoría en estos grupos pudo haber influido en que dejaran el seguimiento - G12 difería de G11 en días de clínica basales, pese a estratificación <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: una dosis única de dexametasona IM añadida a broncodilatadores nebulizados (adrenalina o salbutamol) da lugar a mejor medida de eventos en la fase tardía (5° día) de la BA leve/ moderada vs a broncodilatadores sólo. Sin embargo, en esta fase, los efectos de adrenalina+dexa (G11) no diferencias significativas a los de salbutamol+dexa (G12). Las únicas diferencias entre los grupos se observó al 5° día de tratamiento, pero estas son clínicamente muy poco relevantes (valores de RDAI medios de 2,3 vs 2,9 vs 3,4 sobre 17 puntos totales del RDAI, formas muy leves de dificultad respiratoria)</p> <p>En las primeras 2 horas y a las 24 h el efecto de broncodilatador+dexa no fue significativamente diferente que el broncodilatador sólo. No diferencia sig entre adrenalina y salbutamol en ninguno de los periodos estudiados</p> <p>Conflicto de Intereses: no consta</p>
J. González de Dios, C. Ochoa Sangrador y Grupo Revisor de la Conferencia de Consenso					

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides parenterales vs placebo					
Teeratakulpis am ³³² 2007 Tailandia	ECA multicéntrico (2 centros) 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: 4 semanas-24 meses con primer episodio de sibilancias con taquipnea, dificultad respiratoria e infección del tracto respiratorio superior</p> <p>CE: clínica > 7 días, ingreso inicial en UCI con ventilación mecánica, historia previa de intubación, historia de asma o de atopia con buena respuesta a β-agonistas nebulizados, corticoides dos semanas antes, contraindicación para recibir corticoides, prematuros</p> <p>GI: dexametasona IM (n=89): 1 dosis de 0,6 mg/kg</p> <p>GC: similar con placebo (n= 85)</p>	<p>Seguimiento cada 6 hs en el ingreso y al mes (visita domiciliaria o encuesta telefónica)</p> <p>Medida principal:</p> <p>-Tiempo hasta resolución de la dificultad respiratoria (horas): puntuación clínica ≤ 3 (frecuencia respiratoria, sibilancias, uso de músculos accesorios y SatO2) con SatO2 >95%; riesgo GC: 39,0± 32,8</p> <p>Medidas secundarias:</p> <p>-Duración de oxigenoterapia (riesgo GC:36,5 ± 37,7 hs)</p> <p>-Duración de hospitalización (riesgo GC: 67,6 ± 41,8 hs)</p> <p>-Visita a urgencias o consulta por problemas respiratorios en el mes posterior al alta (riesgo GC: 31%)</p> <p>-Ingresos por proceso respiratorio durante el mes posterior al alta (riesgo GC: 8%)</p> <p>-Intervalo hasta desaparición de los síntomas (riesgo GC: 9,0 ± 6,4 días)</p> <p>-Uso adicional de otros tratamientos (adrenalina, salbutamol, fluidos IV, antibióticos, oxígeno)</p> <p>Análisis subgrupos</p> <p>-Edad (< 12 meses)</p>	<p>Tiempo hasta resolución dificultad respiratoria:</p> <p>-Dexametasona vs placebo: 27,2 ± 18,1 vs 39,0± 32,8 hs; DR: - 11,8 (- 4 a -20); p=0,004</p> <p>Duración oxigenoterapia:</p> <p>-Dexametasona vs placebo: 22,0 ± 25,2 vs 36,5 ± 37,7 hs; DR: -14,9 (-5 a -24); p=0,003</p> <p>Duración de hospitalización:</p> <p>-Dexametasona vs placebo: 54,2 ± 29,9 vs 67,6 ± 41,8 ; DR: -13,4; (-3 a -24); p=0,02</p> <p>Visita a urgencias o consultas en primer mes:</p> <p>-Dexametasona vs placebo: 19% vs 31%; RAR: -11,5 (-24 a 1)</p> <p>Ingresos por problemas respiratorios en primer mes:</p> <p>-Dexametasona vs placebo: 3% vs 8%; RAR: -4,9 (-12 a 2)</p> <p>Intervalo hasta desaparición síntomas:</p> <p>-Dexametasona vs placebo: 7,0± 5,9 vs 9,0 ± 6,4 días; p=0,035</p> <p>No diferencias en el uso de ningún tratamiento adicional</p> <p>En el subgrupo de < 12 meses (60 en Grupo dexametasona y 51 en Grupo placebo) se encontraron diferencias a favor del Grupo dexametasona en tiempo de resolución de la dificultad respiratoria (p=0,001), días de oxigenoterapia (p=0,003) y días de hospitalización (p=0,012)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La edad media de los niños incluidos fue 10,2 ± 5,5 meses en el GI y 11,2 ± 5,9 en el GC, más alta de lo habitual en las BA. Los autores refieren que un alto porcentaje de niños más pequeños se excluyeron por haber recibido corticoides, no consentimiento o admisión directa a UCI. Se analiza subgrupo < 12 meses a posteriori en los que la muestra vuelve a ser menor que la calculada (60 vs 85). - Excluye los casos graves y los prematuros - No diferencias etiológicas de la BA <p>Efectos adversos: dos niños del GI y uno del GC presentan sangre oculta en heces. Tres niños en cada grupo presentaron diarrea. Tres niños del GC presentaron neumonía. requiriendo tratamiento antibiótico</p> <p>Importancia clínica: una sola dosis de dexametasona IM parece mejorar la evolución clínica en niños con BA con una media de edad de 10-11 meses</p> <p>Conflictos de interés: no constan</p>

d) Revisión sistemática sobre CORTICOIDES

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides vs placebo (RS retirada recientemente)					
Patel ³³³ 2007 13 estudios: USA (3) Israel (3) Canada (2) Holanda (1) Bélgica (1) Dinamarca (1) Irlanda (1) Arabia Saudita (1)	RS con MA de ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	Búsqueda: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Current Contents y SciSearch de ECA comparando corticoides (oral, IM o IV) frente a placebo u otros broncodilatadores, en < 30 meses con BA Estudios: 13 ECA (n= 1.198): 10 ECA con BQ hospitalizadas y 3 ECA con BQ en urgencias 5: dexametasona 6: metilprednisolona, prednisolona o prednisona 1: hidrocortisona 1: betametasona Para facilitar las comparaciones se calculó en cada ECA la dosis equivalente de todos los corticoides a prednisona	Medidas principales: Duración estancia hospitalaria (DEH) Puntuación gravedad clínica (PGC) Análisis: I-Edad: < 12 meses o > 12 meses II-Antecedentes sibilancias: Primera vez o sibilancia anterior III-Etiología viral VRS+ o VRS- IV-Dosis diaria esteroides (prednisona o equivalente): < 2 mg/Kg ó > 2 mg/Kg V-Dosis total esteroides: < 6 mg/Kg ó > 6 mg/Kg VI-Duración estancia hospitalaria (DEH) Medidas secundarias: -FR, SatO2, tasas de visitas, cointervenciones -Tasa de ingresos directos Análisis subgrupos: Los referidos Dada la presencia de heterogeneidad se utilizó el modelo de efectos aleatorios para combinar los resultados cuando fue posible Datos dicotómicos: OR Puntuaciones clínicas: diferencias de medias estandarizadas (DME) Datos continuos: diferencias de medias ponderados (DMP)	DEH (n= 7 ECA) I-DMP: -0,38(-0,81 a 0,05); p: ns II-DMP: -0,17(-0,57 a 0,24); P: ns III-DMP: -0,28(-0,85 a 0,29); p: ns IV-DMP: -0,67(-1,11 a -0,24) en VRS+ V-DMP: -0,38(-0,81 a 0,05); p: ns VI-DMP: : -0,38(-0,81 a 0,05); p: ns PGC (n= 8 ECA) I-DME: -0,20(-0,73 a 0,32); p: ns II-DME: 0,12(-0,17 a 0,42); p: ns III-DME: -0,23(-0,98 a 0,53); p: ns IV-DME: -0,20(-0,73 a 0,32); p: ns V-DME: -0,20(-0,73 a 0,32); p: ns - FR: datos no combinados. 3 ECA informaban de ausencia de dif significativas sin dar resultados cuantitativos y otros 3 ECA que sí los ofrecían no encontraron dif significativas - SatO2: datos no combinados. 3 ECA informaron de ausencia de dif significativas entre grupos de comparación -Porcentaje ingresos: 20% en GI y 25% en GC; OR: 1,05 (0,23 a 4,87) - % visitas y % reingresos: datos no agrupados. Existió gran variabilidad inter-estudios en cuanto al % visitas (n=4 ECA) y % reingresos (n=6 ECA). De los resultados no puede concluirse que existan diferencias en estas dos variables. -Ausencia de diferencias entre grupos respecto a cointervenciones (adrenalina, broncodilatadores)	Limitaciones: - La mayoría de los resultados se obtuvieron de una muestra parcial de ECA (entre 5 y 8 la mayoría) - Importante heterogeneidad de los ECA (modelo de efectos aleatorios en el MA) en cuanto a corticoides utilizados, dosis empleadas y vía de administración. Gran heterogeneidad en los sistemas de puntuación clínica (aunque todas las escalas empleadas-8- tenían en cuenta la musculatura accesoria y las sibilancias) - Los subgrupos planificados a priori resultaron de pequeño tamaño, por lo que los resultados de estos análisis carecen de la potencia estadística suficiente. Si los corticoides son eficaces en algún subgrupo concreto será algo que habrá que estudiar mediante ECAs diseñados para tal fin específico Efectos adversos: apenas notificados y examinados inadecuadamente. Dos pacientes con temblor (también recibían salbutamol); sangre oculta en heces en 2 casos en GI y 1 caso en GC Importancia clínica: existe evidencia de buena calidad (9/13 ECA ≥ 4 en escala Jadad) que apoya la ausencia de efecto de los glucocorticoides sistémicos para disminuir la duración del ingreso, la puntuación clínica y el % niños que requieren ingreso hospitalario por BA la magnitud de cualquier potencial beneficio es pequeña; ej, la DEH mejora en 9 horas (en el mejor de los casos en 19), 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 pacientes –entre 0 y 30 meses-, intervenciones –tipo y dosis de corticoides- y variables resultados) y la dirección conflictiva del potencial beneficio indica que deben interpretarse con cautela los resultados. Todo indica que el tratamiento con corticoides no es beneficioso y, además, faltan datos sobre posibles efectos adverso. Consistencia: no diferencia en la DEH ni en la PGC

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides vs placebo (RS retirada recientemente)					
					<p>en el análisis agrupado ni en cualquier de los subgrupos analizados. La única diferencia significativa fue un ligero beneficio en la DEH en los VRS+, 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).</p> <p>Conflictos de interés: no</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES					
Intervención: Corticoides vs placebo (RS retirada recientemente)					
Garrison ³³⁴ 2000 6 estudios	RS con MA de ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	Búsqueda: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Clinical Trials Registry de ECA comparando corticoides sistémicos (oral, IM e IV) frente a placebo en BQ o infección por VRS CI: aleatorizados, enmascaramiento, intervención como única diferencia entre los grupos, datos sobre días de hospitalización, duración de síntomas y/o puntuación clínica CE: Sibilancias previas, enfermedad crónica respiratoria Estudios: 6 ECA (n= 347) Todos < 24 meses 2 ECA < 12 meses 2 ECA solo VRS +. Corticoides utilizados: prednisolona (vo), metilprednisolona (IM), hidrocortisona (IV)+ prednisona (vo) y dexametasona (vo, IM e IV en 3 ECA). Se transformaron en dosis equivalentes de prednisona: dosis media diaria 0,6 - 6,3 mg/kg y la total 3,0 – 18,9 mg/kg	Medidas de efecto: -Duración de hospitalización (5 ECA) -Duración de los síntomas -Combinación de duración de hospitalización y duración de los síntomas (6 ECA): -Sólo estudios con aleatorización adecuada (4 ECA) -Sólo estudios con adecuada exclusión de sibilancias previas (4 ECA) -Puntuaciones clínicas a las 24 hs (3 ECA) -SatO2 a las 24 y 72 horas	DMP: -0,43 días (-1,05 a 0,18); p=0,17 No aporta datos independientes DMP: -0,43 días (-0,81 a -0,05); p=0,03 Esta diferencia no se correlacionó con la dosis de corticoide (regresión lineal diferencia media- dosis total corticoide). DMP: -0,35 días (-0,84 a 0,14); p=0,17 DMP: -0,29 días (-0,71 a 0,13); p=0,18 DMP: -1,60 (-1,92 a -1,28) No datos en los ECAs	Limitaciones: - Importante heterogeneidad de los 6 ECA: diferentes pautas de tratamiento (distintos corticoides y dosis muy dispares). Analiza las puntuaciones clínicas en sólo 3 ECA - 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 unirlos asumiendo que son equivalentes: Esto es discutible, aunque su análisis de homogeneidad fuese positivo. - Solo 4 estudios presentan de forma clara el método de aleatorización - En teoría es criterio de búsqueda primer episodio de sibilancias, pero sólo 4 ECA claramente excluyen los niños con episodios previos de sibilancias Efectos adversos: no relatados por ningún ECA Importancia clínica: la administración de corticoides en niños menores de 24 meses ingresados con el diagnóstico de BA o infección por VRS podría disminuir en 0,43 días (en el mejor de los casos hasta 0,81 días) la estancia hospitalaria y/o duración de los síntomas. 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 EEUU. También podría mejorar en 1,6 puntos (sobre 12) la puntuación clínica a las 24 h del ingreso. Las limitaciones del estudio hace que se deban tomar con reserva los resultados Consistencia: en la RS Cochrane realizada por Patel en 2007 (incluye ya 13 ECA) no encuentra diferencia en la duración de hospitalización ni en la puntuación clínica de gravedad en el análisis agrupado ni en cualquier de los subgrupos analizados. Conflictos de interés: no consta

Tablas de evidencia de tratamiento: CPAP

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CPAP					
Intervención: CPAP + Manejo estándar vs Manejo estándar (líquidos Ev y suplementos O2 mediante gafas nasales o mascarilla)					
Larrar ³³⁵ 2006 Francia	Observación al unicéntrico 1/5 (d)	Emplazamiento: cuidados intensivos CI: < 1 a con BA graves CE: neumonía bacteriana, edema pulmonar de causa cardíaca, laringitis GI: CPAP (n=53) GC: estándar (n= 68)	Medidas principales: - FR; riesgo GC: 60 (DE: 16) rpm -Presión arterial CO2; riesgo GC : 64,3 (DE: 13,8) mmHg. Medidas secundarias: -Duración de soporte respiratorio -Estancia hospitalaria	FR: -CPAP vs estándar: 47,5 (DE:13,7) vs 60 (DE: 16) rpm ; DM: -12.50 (-17,80 a -7,20), p < 0,001 Presión arterial CO2: -CPAP vs estándar: 52,6 (DE:11,7) vs 64,3 (DE: 13,8) mmHg; DM: -11,70 (-16,25 a - 7,15); p = 0,001 -Duración de soporte respiratorio: invaluable -Estancia hospitalaria: invaluable	Limitaciones: - Estudio observacional - Variables primarias subrogadas Efectos adversos: no Importancia clínica: muy limitada. Sugiere posible beneficio a corto plazo de CPAP en lactantes graves con BA Conflictos de interés: no constan
Thia ³³⁶ 2008 Reino Unido	ECA cruzado (cross over) 4/5 (a, b, d, e)	Emplazamiento: hospital CI: BA < 1 año con PCO2 > 45 mmHg CE: cardiopatías cong.; enf. neuromusculares o alteraciones faciales que contraindicaran CPAP. Necesidad de VM (apneas, hipoxia grave o PCO2 > 90,5) GI: CPAP inicio (n=16/16)* GC: estándar (n= 15/13)* * (aleatorizados/ fase seguimiento)	Medidas primarias: -PCO2 a las 12 h; riesgo GC: 0,04 (DE: 1,62) kPa [≈ 0,3 mmHg] Medidas secundarias: -pH capilar -FR -FC -Necesidad de VM	PCO2 a las 12 hs: DM -0,92 (1,54) kPa [≈ 7 mmHg]; p< 0,015 Con mayor descenso de CO2 en el grupo que usó CPAP en primer lugar -1,85 (EE: 0,47) vs después -0,12 (ES: 0,46) -pH capilar: ns -FR: ns -FC: ns -Necesidad de VM: ns	Limitaciones: - Tamaño muestral pequeño - No cegamiento - Variable primaria subrogada a corto plazo (PCO2) Efectos adversos: no constan Importancia clínica: si. El uso de CPAP parece eficaz para reducir la CO2 a corto plazo. Conflictos de interés: no constan

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CPAP					
Intervención: CPAP-Hx vs Manejo estándar o CPAP- aire oxígeno					
Martín ³³⁷ 2006 España	Observacion al unicéntrico 1/5 (d)	Emplazamiento: cuidados intensivos CI: BA < 1 a con: Modified Wood's Clinical Asthma Score (M-WCAS) ≥ 5 o Sat O ₂ ≤ 93 o PCO ₂ > 50 mmHg. A pesar de tto. estándar + adrenalina + Heliox (Hx)* en mascarilla por 1 h. *Hx: helio:70%+ oxígeno:30% GI: CPAP + Hx (n=15) GC: manejo estándar + Hx (n= 15)	Seguimiento: 48 h Medidas de efecto: - Puntuación clínica (M-WCAS); riesgo GC: 7,4 (DE: 1,2) -FR; riesgo GC: 66,4 (DE: 9,9) rpm - PCO ₂ ; riesgo GC: 63,8 (DE: 12,0) mmHg - SatO ₂ ; riesgo GC: 88,6 (DE:4,7)% - FiO ₂ ; riesgo GC: 36 (DE: 6,1)% - CPAP; riesgo GC: 7,4 (DE: 1,2) cmH ₂ O	Puntuación clínica (M-WCAS): -CPAP vs estándar: 3,9 (DE: 0,7) vs 7,4 (DE: 1,2); p<0,05 FR: -CPAP vs estándar: 31,5 (DE: 3,5) vs 66,4 (DE: 9,9) rpm; p<0,05 PCO ₂ : -CPAP vs estándar: 38,2 (DE:6,4) vs 63,8 (DE: 12,0) mmHg; p<0,05 SatO ₂ : -CPAP vs estándar: 97,6 (DE: 2,0) vs 88,6 (DE:4,7)% ; p<0,05 FiO ₂ : -CPAP vs estándar: 30 (DE: 1,5) vs 36 (DE: 6,1)% ; p >0,05 (ns) CPAP: -CPAP vs estándar: 5,1 (DE: 0,3) vs 7,4 (DE: 1,2) cmH ₂ O ; p>0,05 (ns)	Limitaciones: - Estudio observacional: antes-después - Tamaño muestral pequeño - No se describen criterios de exclusión - Variables primarias subrogadas Efectos adversos: no Importancia Clínica: muy limitada. Sugiere posible beneficio a corto plazo de CPAP en lactantes con BA graves Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CPAP					
Intervención: CPAP-Hx vs Manejo estándar o CPAP- aire oxígeno					
Martín ³³⁸ 2008 España	Observación al unicéntrico (crossover) 2/5 (a,d)	Emplazamiento: cuidados intensivos CI: 1 mes a 2 años Con BA grave: Modified Wood's Clinical Asthma Score (M-WCAS) ≥ 5 o SatO2 < 92 o pCO2 > 50 mmHg. A pesar de tto. estandar + adrenalina + Heliox en mascarilla CE: patología pulmonar crónica G1: CPAP con oxígeno primero, 30 min y Heliox después, 30 min (n=6) G2: CPAP con Heliox primero, 30 min y oxígeno después, 30 min (n=6)	Seguimiento: 0, 30 min tras tto con CPAP-heliox o CPAP-oxígeno, cada hora en las primeras 6 hs, y cada 8 hs hasta alta Medidas principales: - Cambio en puntuación clínica (M- WCAS) -Cambio en tcPco2 Medidas secundarias: - SatO2	Puntuación clínica (M-WCAS): -CPAP-heliox vs CPAP-oxígeno: 5,58 (0,9) puntos vs 6,62 (1) puntos; p<0,001 tcPCO2: -CPAP-heliox vs CPAP-oxígeno: 51,9 (8,7) mmHg vs 56,2 (10,2) mmHg; p<0,001 SatO2: -CPAP-heliox vs CPAP-oxígeno: 96,5 % (1,9) vs 95,5% (1,); p= 0,179 Las diferencias finales entre G1 y G2 favorecían al G1, es decir cuando se aplica CPAP-heliox en segundo lugar 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	Limitaciones: - Tamaño muestral pequeño - Las peculiaridades de aplicación del heliox impide un correcto cefamamiento - Variables primarias subrogadas Efectos adversos: no Importancia Clínica: consistente con estudios anteriores, indica los potenciales beneficios de la aplicación conjunta de CPAP y heliox en BA grave, pudiendo evitar intubación/ventilación mecánica Conflictos de interés: no consta

Tablas de evidencia de tratamiento: DNasa recombinante

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
DNasa recombinante					
Intervención: DNasa recombinante vs placebo					
Nasr ³³⁹ 2001 EE.UU	ECA multicéntrico (2 centros) 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: ≤ 2 años VRS +, previamente sanos, a término. CE: ingreso en UCI con intubación. GI: DNasa nebulizada (n=40): 2,5 mgr/24 horas, 5 días o hasta el alta GC: similar con placebo (n= 35) El inicio del tratamiento es en las primeras 24 horas del ingreso	Medidas de efecto: -Días hospitalización (riesgo GC: 3,34 ± 2,3) -Diferencias en la puntuación clínica frente al ingreso: FR (riesgo GC: 0,32±0,79) Sibilancias (riesgo GC: 0,67±0,71) Retracción (riesgo GC: 0,73±0,58) -Diferencias en la puntuación radiológica (riesgo GC:- 0,60±1,38)	Días de hospitalización: -DNasa vs placebo: 3,33± 2,0 vs 3,34 ± 2,3; p=0,97 Diferencias en frecuencia respiratoria: -DNasa vs placebo: 0,47±1,19 vs 0,32±0,79,p=0,56 Diferencias en sibilancias: -DNasa vs placebo: 0,53±0,61 vs 0,67±0,71; p=0,41 Diferencias en retracción: -DNasa vs placebo: 0,74±0,57 vs 0,73±0,58; p=0,99 Diferencias en puntuación radiológica: -DNasa vs placebo: 0,46±1,06 vs 0,60±1,38; p<0,001	Limitaciones: - La hipótesis se basa en administrar DNasa o placebo durante 5 días, pero la estancia media es de 3 ± 2 días (rango 1-11); esta corta hospitalización evidencia casos leves de BA - No se muestran resultados de la evolución diaria, solo al alta: probablemente no se encontrasen diferencias tampoco. Al encontrar diferencias solo en la puntuación radiológica lo transforman en variable principal a posteriori Efectos adversos: no constan Importancia clínica: la administración de DNasa nebulizada en < 24 meses con infección por VRS no mejora la clínica ni reduce el tiempo de hospitalización, aunque parece mejorar la evolución radiológica de estos niños. La relevancia clínica parece indirecta Conflictos de interés: no consta
Boogaard ³⁴⁰ 2007 Holanda	ECA multicéntrico (10 centros) 5/5 (a,b,c,d,e)	Emplazamiento: hospital CI: < 12 meses con BQ VRS +, necesidad de O2 CE: Edad gestacional < 32 SG, enfermedad cardiopulmonar , inmunodeficiencia, tratamiento con corticoides, ingreso en UCI previo al consentimiento del estudio GI DNasa nebulizada (n=111): 2,5 mgr/12 horas hasta el alta, a las 12 horas de suspender el O2 o el ingreso en UCI GC: similar con placebo (n= 111)	Medida principal: -Días hospitalización (riesgo GC: 3,8 (3,4-4,3)) Medidas secundarias: -Días de oxigenoterapia (riesgo GC: 2,0 (1,6-2,4)) -Mejoría de la puntuación clínica -Necesidad de ingreso en UCI y ventilación mecánica	Días de hospitalización: -DNasa vs placebo: 4,4 (3,9-4,9) vs 3,8 (3,4-4,3); p= 0,11 Días de oxigenoterapia: -DNasa vs placebo: 2,6 (2,2-3,1) vs 2,0 (1,6-2,4); p=0,053 Mejoría de la puntuación clínica: -DNasa vs placebo: no significativo (datos en figura) Necesidad de ingreso en UCI y ventilación mecánica: no significativo (no aportan datos) Sólo el 50% de niños en el grupo placebo y 49% en el de intervención, recibieron broncodilatadores. El resto de medicación tampoco difirió entre grupos	Limitaciones: - Cinco niños no recibieron O2 al ingreso, que era un criterio de inclusión Efectos adversos: 1 paciente del GI presentó una desaturación autolimitada con la administración; 2 pacientes (uno de cada grupo) un exantema en cara; 2 pacientes (uno de cada grupo) afonía; 1 paciente del GI mal sabor y otro disnea. En total 8 efectos adversos en GI vs 3 en GC Importancia clínica: el tratamiento con DNasa no acorta la estancia hospitalaria ni reduce la necesidad de oxígeno en niños con BA VRS + moderada. Cabe plantearse su utilidad en BA más grave y/o con atelectasias Conflictos de interés: los autores indican que es estudio se llevó a cabo con una beca no restringida de la casa comercial Roche, aunque insisten que el laboratorio no influyó en ninguna parte del estudio y que los autores no presentaron conflictos de intereses

Tablas de evidencia de tratamiento: FISIOTERAPIA respiratoria

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
FISIOTERAPIA					
Intervención: Fisioterapia torácica vs nada					
Webb ³⁴¹ 1985 Reino Unido	ECA 2/5 (a,c)	Emplazamiento: hospital CI: BA clínica CE: no constan GI: fisioterapia (n=44): percusión, drenaje y aspiración nasofaríngea, 2 veces al día GC: (n=46): nada.	Seguimiento: hasta resolución de enfermedad Medidas de efecto: -Puntuación clínica: diario (medias y intervalo) -Días de ingreso; riesgo GC: 4 (intervalo: 1-15) -Días total enfermedad; riesgo GC: 14 (intervalo: 4 -27)	Puntuación clínica: diario (no se ofrece media general), pero p= ns Días de ingreso: -Fisioterapia vs control: 4 (intervalo: 2-11) vs GC: 4 (intervalo: 1-15); p= ns Días total enfermedad: -Fisioterapia vs control: 13 (intervalo: 7 -26) vs GC: 14 (intervalo: 4 -27); p= ns	Limitaciones: - No cálculo del tamaño muestral - No se especifica ocultación de secuencia de aleatorización - Indefinición de CE - Inadecuada especificación de resultados. - No enmascaramiento (dudoso intento en los evaluadores) Efectos adversos: no (aunque se afirma que un n° indeterminado empeoraron momentáneamente durante la fisioterapia) Importancia clínica: muy escasa de que la fisioterapia torácica probablemente no tenga un efecto beneficioso en el tiempo de ingreso ni en la puntuación clínica Conflictos de interés: no consta
Nicolas ³⁴² 1999 Reino Unido	ECA 3/5 (a,b,d)	Emplazamiento: hospital CI: BA clínica de gravedad suficiente para suspender alimentación oral (alimentación IV ó SNG) CE: no constan GI: fisioterapia (n=26): técnica decidida según estado: drenaje, percusión, vibración y aspiración nasofaríngea. 2 veces al día GC: solo aspiración nasofaríngea si precisa (n=24)	Seguimiento: 5 días Medidas de efecto: -Puntuación clínica: no se ofrecen resultados numéricos (grafico) -Días Ingreso; riesgo GC: 6,6 (intervalo: 2,3-11,5) -Horas requerimiento O2; riesgo GC: 63 (intervalo: 2,3-128) Análisis de subgrupos: -Según puntuación clínica inicial (punto de corte: 10)	Puntuación clínica: no se ofrecen resultados numéricos, pero no significativo entre GI y GC Días de ingreso: -Fisioterapia vs control: 6,7 (intervalo: 3 - 9,5) vs 6,6 (intervalo: 2,3-11,5) días; p>0,05 Horas requerimiento O2: -Fisioterapia vs control: 86 (intervalo: 36-148) vs 63 (intervalo: 2,3-128) ; p>0,05 Análisis de subgrupos: p= ns	Limitaciones: - No cálculo del tamaño muestral - Inadecuada definición de CE - Inadecuada especificación del tto y de resultados - No enmascaramiento Efectos adversos: no. Importancia clínica: no Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
FISIOTERAPIA					
Intervención: Fisioterapia torácica vs nada					
Bohe ³⁴³ 2004 Argentina	ECA 3/5 (a,d,e)	Emplazamiento: cuidados intensivos CI: BA clinica CE: enf pulmonar grave previa, cardiopatías congénitas, prematuridad, sepsis, meningitis e ITU GI: fisioterapia (n= 16): vibración y drenaje postural, 2 veces día GC: solo aspiración nasofaríngea (n=16)	Seguimiento: 11 días Medida principal: -Días Ingreso; riesgo GC: 3,87 (DE:1,3) -Puntuación clínica al alta; riesgo GC: 3,12 (DE:1,15)	Días de ingreso: -Fisioterapia vs control: 4,00 (DE: 2,0) vs 3,87 (DE:1,3) días ; p=0,84 Puntuación clínica al alta: -Fisioterapia vs control: 3,25 (DE: 1,27) vs 3,12 (DE:1,15); p=0,76	Limitaciones: - Pequeño tamaño muestral y no cálculo del mismo - Indefinición de criterio de ingreso en UCI - No enmascaramiento - Ocultación de secuencia de aleatorización: no confirmada Efectos adversos: no (un lactante del GC excluido por atelectasia) Importancia clínica: sólo podría considerarse como un estudio exploratorio Conflictos de interés: no consta

Revisión sistemática sobre FISIOTERAPIA respiratoria

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
FISIOTERAPIA					
Intervención: Fisioterapia torácica vs otras intervenciones o nada					
Perrotta ³⁴⁴ 2007 3 estudios:* Argentina Reino Unido (2)	RS con MA de ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	Búsqueda: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE y otras bases (PASCAL, SCISEARCH, LILACS y CINAHL) y las referencias de artículos de ECA comparando fisioterapia respiratoria frente a otras intervenciones o no tratamiento en BA. Estudios: 3 ECA (n= 172)	Medidas principales: -Días ingreso. -Puntuación clínica Medida secundaria: -Necesidad de Oxígeno Análisis subgrupos: El procedente del estudio Nicholas 99 :	No es posible ofrecer un resultado cuantitativo procedente de metanálisis, pues los estudios originales no aportan valores combinables	Limitaciones: - Procedentes de los ECA incluidos: falta de cuantificadores de resultados combinables Efectos adversos: no Importancia clínica: escasa. Hasta ahora parece que la fisioterapia basada en técnicas de vibración y percusión no mejora resultados de interés en esta patología. Se precisan nuevos ECAs para contestar si algún tipo de fisioterapia específico puede ser de ayuda. Consistencia: diferentes resultados considerados y escasamente descritos Conflictos de interés: no

* 3 ECA previos

Tablas de evidencia de tratamiento: FUROSEMIDA

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
FUROSEMIDA					
Intervención: Furosemida nebulizada vs placebo					
Van Bever ³⁴⁵ 1995 Bélgica	ECA 3/5 (a,c,d)	Emplazamiento: urgencias 1ª intervención (n=28) CI: 2 -18 meses, primer episodio agudo de sibilancias en el contexto de un catarro de vías altas CE: uso previo de broncodilatador, disnea grave, letargia, enfermedad de base cardiorrespiratoria, metabólica, renal o hepática; prematuros con displasia broncopulmonar GI: furosemida nebulizada (n=?):10 mg en 10 minutos GC: similar con placebo (n=?) 2ª intervención (n= 19) CI: 2-18 meses, con sibilantes recurrentes y tos ≥ 1 mes de evolución Grupo furosemida(n=9) Grupo placebo (n= 10)	Medidas de efecto: a) 1ª intervención: - Puntuación clínica a los 15 min de la intervención (frecuencia respiratoria, sibilancias, cianosis y uso de musculatura accesoria); riesgo GC: 0,62 ±0,27 -Puntuación clínica a los 30 min de la intervención; riesgo GC: 0,56±0,24 b) 2ª intervención: -Medidas de función pulmonar por oscilometría forzada y dilución de helio: - Capacidad residual funcional (riesgo GC: 20%) . Resistencias a 16 Hz (riesgo GC: 30%)	a) 1ª intervención: Puntuación clínica: -Furosemida vs placebo: a los 15 min 0,67±0,19 vs 0,62 ±0,27 (p>0,05) y a los 30 min 0,59±0,28 vs 0,56±0,24 (p>0,05) b) 2ª intervención: Medidas de función pulmonar: -Furosemida vs placebo: capacidad residual funcional 22% vs 20% (p>0,05) y resistencia 22 vs 30% (p >0,05)	Limitaciones: - Criterios de inclusión imprecisos - Muestra muy pequeña. No especifica el número de niños en cada grupo de la 1ª intervención - Valora la puntuación clínica, pero no los diferentes ítems por separado - No explica método de aleatorización ni sesgos Efectos adversos: no Importancia clínica: la administración de furosemida nebulizada no conlleva una mejoría clínica aguda en niños con BA. Dado la escasa muestra de paciente los resultados solo se pueden considerar como preliminares Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
FUROSEMIDA					
Intervención: Furosemida nebulizada vs placebo					
Bar ³⁴⁶ 2008 Israel	ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: < 12 meses, previamente sanos con primer episodio de sibilancias o crepitantes en el contexto de catarro vías altas</p> <p>CE: episodio previo de sibilancias, enfermedad de base, participación en otro estudio (inmuno-profilaxis VRS en prematuros)</p> <p>GI: furosemida nebulizada (n=16): 2 mg/kg/8 horas durante el ingreso</p> <p>GC: similar con placebo (n=16)</p> <p>La mayoría VRS + (93%, en un paciente no realizado)</p>	<p>Medida principal:</p> <p>-Cambios previos y tras 30-60 min de mediación matutina en:</p> <p> FiO2 : riesgo basal GC (27±8,3) y GI (30±9,2)</p> <p> Sat O2: riesgo basal GC (95±4,0) y GI (97±2,2)</p> <p> FR: riesgo basal GC (50±16,6) y GI (53±9,7)</p> <p> RDAI: riesgo basal GI (8,9±5) y GI (9,5±3,4)</p> <p>-Cambio en la puntuación clínica (RACS)</p> <p>Medidas secundarias:</p> <p>-Duración de hospitalización(hs); riesgo GC: 87,0±45,9</p> <p>-Tiempo hasta el alta (hs); riesgo GC: 65,5±32,8</p> <p>-Tiempo hasta retirar O2 (hs); riesgo GC: 61,0±30,5</p> <p>-Tiempo hasta nutrición enteral completa (hs); riesgo GC: 54,2±35,7</p>	<p>Cambios FiO2 a 30 y 60 min:</p> <p>-En placebo: ns</p> <p>-En furosemida: p=0.03 a 30 min (26±7,1)</p> <p>Cambios SatO2 a 30 y 60 min:</p> <p>-En placebo: ns</p> <p>-En furosemida: ns</p> <p>Cambios en FR a 30 y 60 min:</p> <p>-En placebo: ns</p> <p>-En furosemida: ns</p> <p>Cambios en RDAI a 30 y 60 min:</p> <p>-En placebo: p=0,003 a 30 min (7,5±3,3) y 60 min (7,4±3,2)</p> <p>-En furosemida: p=0,003 30 min (6,5 ± 2,1)</p> <p>Cambio en la puntuación clínica:</p> <p>-Furosemida vs placebo: a 30min -2,4±3,0 vs -1,4±2,8 (p>0,05) y a 60 min -1,3±6,0 vs :-1,5±3,4 (p>0,05)</p> <p>Duración hospitalización:</p> <p>-Furosemida vs placebo: 76,3±35,4 vs 87,0±45,9; p>0,05</p> <p>Tiempo hasta el alta:</p> <p>-Furosemida vs placebo: 70,8±35,4 vs 65,5±32,8; p>0,05</p> <p>Tiempo hasta retirar O2:</p> <p>-Furosemida vs placebo: 69,8±37,9 vs 61,0±30,5; p>0,05</p> <p>Tiempo hasta nutrición enteral completa:</p> <p>-Grupo furosemida vs placebo: 37,7±20,1 vs 54,2±35,7; p>0,05</p>	<p>Limitaciones:</p> <p>- Muestra muy pequeña. Tamaño muestral calculado para demostrar una diferencia de 3 en le RDAI y puede ser pequeño para el resto de medidas.</p> <p>Efectos adversos: indican que no se asoció con ningún efecto secundario.</p> <p>Importancia clínica: la administración de furosemida inhalada en pacientes <12 meses ingresados con primer episodio de BA no aporta mejorías en la evolución clínica a corto plazo, según los resultados de este estudio piloto</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Tablas de evidencia de tratamiento: HELIOX

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
HELIOX					
Intervención: Heliox vs oxígeno					
Hollman ³⁴⁷ 1998 USA	ECA, cruzado? 2/5 (c,d)	<p>Emplazamiento: cuidados intensivos</p> <p>CI: BA (infección respiratoria de vías bajas, taquipnea y sibilancias) en ≤24 meses, no intubados y que precisaban FiO2 < 0,5. Incluyendo cardiópatas y enfermedades pulmonares previas</p> <p>CE: pacientes intubados o con obstrucción de vías aéreas superiores</p> <p>A) ECA cruzado (n=13):</p> <p>GI : heliox-oxígeno durante 20 min</p> <p>GC : Aire-oxígeno durante 20 min cruzado</p> <p>B) No aleatorizado:</p> <p>Grupo abierto que recibió heliox-oxígeno (n= 5)</p> <p>Los pacientes recibieron inicialmente O2 suplementario para mantener SatO2 >93%. Casi todos los casos habían recibido tto broncodilatador previo (17/18)</p> <p>Investigador cegado a la mezcla de oxígeno utilizada</p>	<p>Antes de la aleatorización y después de cada ciclo de tratamiento de 20´</p> <p>Medida principal:</p> <p>-Puntuación clínica de asma modificada por los autores (Wood-Downes + 0,5 añadidos a tiraje y sibilancias?), FR, FC, SatO2.</p> <p>Puntuación clínica ECA: 3,04 (1 a 7,5). Puntuación clínica global: 4,25 (1 a 9)</p>	<p>Mejoría puntuación clínica:</p> <p>. Tras heliox: - 0,46 (EE 0,18); p <0,05</p> <p>. Tras GC: p= ns</p> <p>En pacientes con puntuación clínica < 6 del EC (12/13) existe correlación entre puntuación basal y mejoría del score tras heliox (r=0,72, p=0,009).</p> <p>Modificación FR y FC: p>0,05</p> <p>Aumento StaO2: 1,5%</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No define claramente la población de estudio, no describe claramente la intervención, refiere aleatorizar con moneda - No describe claramente los resultados - Aunque eran pacientes ingresados en UCI, la gran mayoría eran formas leves de BA (<6 el 92,3% de los casos aleatorizados) - El tratamiento broncodilatador previo (no indicado) podría estar implicado en parte de los resultados obtenidos (1 paciente de Grupo abierto recibió salbutamol durante el estudio) - Muestra escasa y heterogénea: 5 pacientes tenían cardiopatía (no descrito a qué grupos pertenecían) <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia Clínica: estudio de baja calidad, con escaso tamaño muestral y escasa relevancia clínica de los pocos resultados obtenidos. Los autores no observan diferencias en los pacientes aleatorizados. El estudio no permite extraer ninguna conclusión sobre la utilidad del heliox en la BA</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
HELIOX					
Intervención: Heliox vs oxígeno					
Gross ³⁴⁸ 2000 USA	Series de casos	<p>Emplazamiento: cuidados intensivos</p> <p>CI: < 2 años con BA (estudio viral+ o dx clínico) con cultivo traqueal negativo en el momento de intubar, VM en SIMV, EG> 38 sem, intubado más de 3 horas y menos de 48 horas, estable</p> <p>hemodinamicamente, no necesidad de sangre o derivados ni fármacos vasoactivos</p> <p>CE: cardiopatía congénita, EPC, enf terminal, problema immune, enf neuromuscular, administración de broncodilatadores en lās 4 horas previas</p> <p>N= 10 (VRS+: n=6)</p> <p>Se administraban a intervalos de 15 min las siguientes mezclas:</p> <p>GC: Aire-oxígeno: 50% N/ 50% O2.</p> <p>G1 Heliox-oxígeno 50%/50%</p> <p>G2: Heliox-oxígeno 60%/40%</p> <p>G3: Heliox-oxígeno, 70%/30%</p>	<p>Medidas Primarias:</p> <p>-PCO2, PaO2/FiO2, PaO2/PAO2</p> <p>Las variables se analizaron tras administrar cada mezcla de gases durante 15 minutos</p>	<p>No dif sig en media PaCO2, ratio PaO2/FiO2, ratio PaO2/PAO2 entre los 4 grupos (p=0,93, 0,98 y 0,96 respectivamente)</p> <p>No descensos significativos en VM o en O2.</p> <p>PaCO2:</p> <p>-GC vs G1 vs G2 vs G3: 45 (DE: 10) vs 44 (DE: 10) vs 43 (DE: 11) vs 42 (DE: 12); p= 0,93</p> <p>PaO2/FiO2:</p> <p>-GC vs G1 vs G2 vs G3: 267 (DE: 108) vs 267 (DE: 95) vs 275 (DE:87) vs 259 (DE: 55); p= 0,98</p> <p>PaO2/PAO2:</p> <p>-GC vs G1 vs G2 vs G3: 0,43 (DE: 0,17) vs 0,43 (DE: 0,15) vs 0,45 (DE: 0,14) vs 0,45 (DE: 0,09); p= 0,96</p>	<p>Límitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baja calidad: serie de casos (no ciego, no aleatorizado), escaso tamaño muestral - Incluye tanto pacientes intubados por insuficiencia respiratoria como pacientes con apnea (sin ninguna dificultad para ventilar), y cuadros leves o moderados <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: dado el escaso tamaño muestral y la baja calidad metodológica no se pueden extraer conclusiones extrapolables del estudio. No obstante distintas mezclas de heliox administradas durante 5 minutos a pacientes con BA en VM no mejoran los índices de oxigenación</p> <p>Conflicto de Intereses: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
HELIOX					
Intervención: Heliox vs oxígeno					
Martínón ³⁴⁹ 2002 España	Estudio comparativo, prospectivo, no aleatorizado 2/5 (a,d)	<p>Emplazamiento: cuidados intensivos</p> <p>CI: 1 mes a 2 años con BA VRS+ ingresada en UCI por crisis moderada o grave (M-WCAS ≥5)</p> <p>CE: enf cardio-pulmonar, BA o hiperreactividad en 3 meses previos, esteroides o BD en 2 hs previas al estudio</p> <p>GC (n= 19): tto de soporte y aerosol de adrenalina</p> <p>GI: (n= 19): siguientes 19 pacientes tratados heliox-oxígeno (70% H / 30% O2) mediante mascarilla con reservorio.</p> <p>Media administración heliox: 53 h (SD: 24 h, rango: 24 y 112h)</p> <p>GC y GI recibieron 1 dosis de adrenalina nebulizada al inicio del estudio y cada 4 horas a indicación del médico responsable</p> <p>Tamaño muestral estimado con una potencia para detectar cambios de m-WACS de 1,5 entre ambos grupos y potencia del 80% para detectar cambios en estancia media en UCI de 36 hs</p>	<p>Seguimiento al inicio y cada hora durante primeras 4 horas, luego cada 8 horas hasta fin de tto (GI) o alta a planta (GC). Ambos grupos se compararon al inicio y a las 4 horas de tratamiento.</p> <p>Medidas primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Puntuación clínica (M-WACS; máx 10); riesgo GC: 6,6 (DE: 1,0) -Tiempo de estancia en UCI <p>Medidas secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> -FR, FC -etCO2 (CO2 final del tidal); riesgo GC: 33 mmHg (DE: 6) -Sat O2; riesgo GC: 91,2% (DE: 2,5) <p>Se consideró fracaso terapéutico si: puntuación clínica empeora 2 o más puntos tras 1 hora de tratamiento, SatO2 < 90% pese a O2 suplementario en cánula nasal</p>	<p>M-WACS, FC, FR y SatO2 mejoraron en ambos grupos con el tiempo (p<0,01)</p> <p>M-WACS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Heliox vs control: 0h: 6,7 (DE: 1,1) vs 6,6 (DE: 1,0), p= ns; 1 h: 3,6 (DE: 1,16) vs 5,5 (DE: 0,89), p<0,01; 4 h: 2,39 (DE: 0,69) vs 4,07 (DE: 0,96), p<0,01; Descenso score de 4,2 puntos en GI y d Estancia en UCI: -Heliox vs control: 3,5 (DE: 1,1) vs 5,4 (DE: 1,6) días, p <0,05 <p>FR:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Heliox vs control: 0h: 64 vs 61 rpm, p= ns; 1 h: 40 vs 56 rpm, p<0,01; 4 h: 36 vs 47 rpm, p<0,01 <p>FC:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Heliox vs control: 0h: 160 vs 165 lpm, p= ns; 1 h: 127 vs 154 lpm, p<0,01; 4 h: 115 vs 141 lpm, p<0,01 <p>No cambios significativos en SatO2 ni etCO2 inter ni intragrupo</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No alegorizado, no enmascaramiento y utilización de cambios en la puntuación clínica como resultado primario. La falta de cegamiento resta gran validez a las variables fundamentales del estudio (puntuación clínico, criterios de alta de UCI, etc) - Tamaño muestral escaso, estimado en base a parámetros de un parámetro clínico - Probablemente muchos pacientes no tenían criterios de ingreso en UCI y la mayoría eran crisis moderadas (M-WACS medio 6,5; ninguno precisó intubación, ninguno reingresó en UCI, muchos ingresos en UCI en 15 meses) - Probablemente la UCI era el lugar idóneo para poder realizar el estudio - Todos los pacientes recibieron 1 dosis de adrenalina nebulizada al inicio del estudio, que podría enmascarar parte del efecto atribuido al heliox - Desconocemos la eficacia del heliox después de 4 horas de tratamiento - Se produce mejoría en variables relacionadas con la inhalación de un gas de menor densidad (mejora FR, menor tiraje, menores sibilancias), pero no mejora los resultados de oxigenación (SatO2 ni etCO2) <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: la falta de aleatorización, cegamiento y puntuación clínica como resultado primario restan gran validez al estudio. El heliox parece mejorar los parámetros dependiente de inhalar un gas de baja densidad (disminuye resistencias pulmonares y mejora FR, sibilancias, tiraje y score clinico) pero no mejora los resultados de la oxigenación evaluados (StcO2 ni EtCO2). El beneficio ocurre en la primera hora, y se mantiene al menos durante 4 horas</p> <p>Conflicto de intereses: no constan</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
HELIOX					
Intervención: Heliox vs oxígeno					
Gupta ³⁵⁰ 2005 3 estudios (estudios previos)	Búsqueda bibliográfica computarizada a de literatura clínica de los últimos 70 años sobre las propiedades del heliox en enfermedades respiratorias infantiles Hollman: clase I de baja calidad (2/5) Martínón- Torres: clase II (no aleatorizado ni cegado) Gross: clase III. serie de casos	Hollman: aleatorizado, doble ciego, controlado, cruzado heliox vs aire. Otro estudio no aleatorizado concomitante. Pacientes ingresados en UCI, n=13, 60% VRS + Martínón-Torres: estudio comparativo, prospectivo, intervencional, no aleatorizado ni cegado Pacientes ingresados en UCI con cuadros moderados o graves (ninguno intubado), n=19, todos VRS + Gross: serie de casos. Pacientes Intubados, n=10. todos VRS +	Medidas de efecto: -Puntuación clínica -FR, FC, SatO2 y parámetros gasométricos en pacientes ingresados en UCI con diversa gravedad.	Hollman: puntuación asma 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. Mayores beneficios en niños con mayor gravedad (no diferencias en FR, FC ni StcO2) Martínón-Torres: pacientes con heliox mejoran puntuación clínica, FR y FC a la hora y 4 horas de administración; también presentan menor estancia en UCI (basado en puntuación clínica). El heliox no afecta el intercambio gaseoso (no mejora SatO2 ni EtCO2). Gross: el heliox no mejora el intercambio gaseoso en niños con VM	Limitaciones: - Estudios de baja calidad con escasos tamaños muestrales - Heterogenidad en la gravedad de los pacientes ingresados en UCI no intubados Efectos adversos: ninguno. La mayoría de los estudios afirman que el heliox es extremadamente seguro Importancia clínica: los estudios analizados son de baja calidad y tienen escaso tamaño muestral, por lo que son necesarios estudios de mejor calidad y mayor tamaño muestral para extraer conclusiones. Parece existir beneficio con el heliox al mejorar el trabajo respiratorio (FR, tiraje, escalas clínicas) pero no se observa ninguna mejoría en SatO2, oxigenación sanguínea ni etCO2 Conflicto de intereses: no constan

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
HELIOX					
Intervención: Heliox vs oxígeno					
Liet ³⁵¹ 2005 Francia, Canadá	ECA multicéntrico (4 centros) 4/5 (a,b,d,e)	<p>Emplazamiento: cuidados intensivos</p> <p>CI: < 9 meses y < 10Kg ingresados por BA (dos de los siguientes: taquipnea, tiraje, sibilancias, e hiperinsuflación en Rx tórax) e insuficiencia respiratoria (SatO2) <92% en aire ambiental o PaO2 <40 mm Hg) VRS+ en UCI</p> <p>CE: neumotórax y/o neumomediastino, cianóticos, historia previa de BA, enf crónica (FQ, cardiopatías, DBP,...), ingresado en UCI más de 8 horas o que estaban en VM</p> <p>GI: heliox-oxígeno (n=18): 78% Helio, 22% O2</p> <p>GC: aire-oxígeno (n=21): 78% Nitrógeno, 22% O2</p> <p>Administrados en cámara de Hood inflable envolviendo la cabeza, durante al menos 24 hs</p> <p>Tamaño muestral estimado para disminuir la incidencia de VM del 60% al 10% en el grupo experimental</p>	<p>Mediciones 0, 2h, 4h, 8h, 24 h</p> <p>Valoración horaria</p> <p>Medidas primarias:</p> <p>-Puntuación clínica (RDAI); riesgo GC: 3,04 (1 a 7,5)</p> <p>-Necesidad de VM</p> <p>-TA, SatO2</p> <p>-Apnea</p> <p>Medidas secundarias:</p> <p>-Duración de VM</p> <p>-Estancias en UCI</p> <p>-Reacciones adversas</p> <p>Media de FiHe: 62% (DS 5)</p> <p>Edad: Mediana 2,5 meses (rango 3,a 24 meses).</p> <p>Score clínico EC: 3,04 (1 a 7,5)</p> <p>Score clínico global: 4,25 (1 a 9)</p> <p>GC (SEM):</p> <p>FR 53 (1), FIO2: 0,4 (1), pCO2: 65 (1), RDAI: 8 (0), PRISM: 8 (1)</p>	<p>Intubación endotraqueal:</p> <p>-Heliox vs aire: 22% vs 14%; RR = 1,56, (0,4 a 6,05), p= ns</p> <p>Necesidad de Presión Positiva:</p> <p>-Heliox vs aire: 22,2% vs 19 %; RR: 1,17 (0,34 a 4,01), p= ns</p> <p>Diferencias momentos 0 vs 24 h GI vs GC:</p> <p>PCO2: -4 (DE:1) vs -7 (DE:1), p= 0,33</p> <p>RDAI: -2 (DE:0) vs -2 (DE: 0), p= ns</p> <p>Horas ttº: 30 (DE:5) vs 31 (DE: 10), p ns</p> <p>Días UCI: (6 (DE:3) vs 3 (DE:1), p=0,27</p> <p>Ninguna diferencia significativa en ninguna de las variables secundarias analizadas;</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No enmascaramiento para médicos ni investigadores - Se utilizó broncodilatador en 17 casos de GC y en 13 de GI - Se observó una incidencia de intubación (21%) muy inferior a la considerada para el cálculo del tamaño muestra (58%). Para una reducción del 25% del RR de intubación con una tasa de intubación del 19% de GC, se habría necesitado un tamaño muestral de 983 casos por grupo <p>Efectos adversos: no se observaron en ninguno de los grupos. Exitus: 1 en GI (38 días después por infección por adenovirus)</p> <p>Importancia clínica: infraestimado el tamaño muestral. Pese a la ausencia de enmascaramiento los autores no observan diferencias significativas ni relevantes para las BA graves tratadas con aire-oxígeno o heliox-oxígeno</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
HELIOX					
Intervención: Heliox vs oxígeno					
Cambonie <small>352</small> 2006 Francia	ECA 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: cuidados intensivos</p> <p>CI: < 3 meses con BA VRS +, paCo2 > 40 mmHG, escala m-ECAS > 5 (dificultad respiratoria grave)</p> <p>CE: neumotórax , corticoides o broncodilatadores en las 2 hs previas al estudio, ausencia de enfermedad cardiopulmonar</p> <p>GI: heliox-oxígeno (n=10): heliox 79%, O₂ 21%</p> <p>GC: aire-oxígeno (n= 9): nitrógeno 79%, O₂ 21%</p> <p>Flujo: 7 litros/min</p> <p>Administrados en cámara de Hood durante 1 hora.</p> <p>Se administró O2 necesario para SatO2 > 90%. Se suspendieron los tratamientos previos durante el estudio (corticoides y broncodilatadores)</p> <p>Si descendía SatO2 < 90% el paciente era retirado del estudio</p>	<p>Medidas primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Puntuación clínica -Intubación endotraqueal <p>Medidas secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> -FC -FiO2, SatO2 -Sensorio 	<p>Puntuación clínica: descenso 0 a 60 min</p> <p>-Heliox vs aire: - 2,35 (DE: 0,35) vs - 0,05 (DE: 0,01), p<0,001</p> <p>Puntuación sibilancias: descenso 0 a 60 min</p> <p>-Heliox vs aire: - 1,2 vs GC - 0,1, p<0.001</p> <p>Puntuación tiraje: descenso 0 a 60 min</p> <p>-Heliox vs aire: - 1 vs -0,25, p<0.05</p> <p>Inubación endotraqueal:</p> <p>: -Heliox vs aire: 1/10 (a las 4 hs) vs 1/9 (a las 10h)</p> <p>Ninguna diferencia significativa en las variables secundarias</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escaso tamaño muestral (no justificado) - El 20% de los pacientes habían recibido tratamiento broncodilatador entre las 4y 6 horas previas <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: el escaso tamaño muestral nos impide sacar conclusiones del estudio. Los autores observan mejoría de la puntuación clínica en los niños tratados con heliox, a los 30 y especialmente a los 60 minutos. Ninguna diferencia en el resto de variables analizadas</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
HELIOX					
Intervención: Heliox vs oxígeno					
Iglesias ³⁵³ 2009 España	Estudio comparativo, prospectivo, no aleatorizado 2/5 (a,d)	Emplazamiento: urgencias CI: <15 meses con primer episodio BA moderada-grave (Wood-Downes modificado Ferres) tratados con salbutamol y/o adrenalina CE: prematuros, enf cardiopulmonar GI: (n= 48): heliox-oxígeno (70% H / 30% O2) mediante mascarilla con reservorio a 9-12 lpm GC (n= 48): aerosol cón O2 100% a 9 lpm	Controles antes y a los 20 min del tratamiento Medidas de efecto: -Escala de gravedad -FC, FR, SatO2 -Ingreso o acudir a urgencias de nuevo Análisis subgrupos: -Edad: ≤ 3 meses vs > 3 meses -Gravedad: BA moderada vs grave (puntuación Wood-Downes modificado > 7)	Cambio de escala de gravedad: -Heliox vs oxígeno: -2,5 vs -2,2; p= 0,588 Cambio FR (rpm): -Heliox vs oxígeno: -9,8 vs -10,8; p= 0,627 Cambio FC (lpm): -Heliox vs oxígeno: 13,2 vs 9; p= 0,380 Cambio SatO2 (%): -Heliox vs oxígeno: -0,1 vs 0,3; p= 0,570 Ingresos: -Heliox vs oxígeno: 32,7% vs 34%; p= 0,529 Visita a urgencias en siguientes 72 hs: -Heliox vs oxígeno: 20,4% vs 12,8%; p= 0,359 Análisis subgrupos: -Edad: ≤ 3 meses vs > 3 meses NS -Gravedad: BA moderada vs grave (puntuación Wood-Downes modificado > 7) NS	Limitaciones: <ul style="list-style-type: none"> - No secuencia oculta de aleatorización, no enmascaramiento y utilización de cambios en la puntuación clínica como resultado primario. La falta de cegamiento resta gran validez a las variables fundamentales del estudio (puntuación clínico, criterios de alta de UCI, etc) - No cálculo de tamaño muestral - Todos los pacientes recibieron salbutamol y/o adrenalina nebulizada según protocolo de la Unidad de Urgencias. Efectos Adversos: no Importancia clínica: no hay diferencias significativas entre los pacientes a los que se aplicó el protocolo de tratamiento habitual de BA (tres aplicaciones de salbutamol inhalado vehiculizado con oxígeno, seguidos, en caso de no haber mejoría, de un aerosol de adrenalina nebulizada con oxígeno) y los pacientes a los que se nebulizó el mismo tratamiento con heliox. Tampoco encontramos diferencias significativas en los subgrupos de análisis (por edad y gravedad). Estos resultados difieren de los encontrados por Martínón 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 nuestro estudio solamente se utiliza como fuente de nebulización, de modo que los efectos más beneficiosos del heliox pudieran ponerse de manifiesto con una aplicación más prolongada. Conflicto de Intereses: no constan

Tablas de evidencia de tratamiento: INMUNOGLOBULINAS

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
INMUNOGLOBULINAS					
Intervención: Inmunoglobulinas aerosolizadas o IV vs placebo					
Hemming ³⁵⁴ 1987 USA	ECA 3/5 (b,c,d,)	Emplazamiento: hospital CI: hospitalizados ≥ 4 días, para tto neumonía o BA, con peso ≤ 10 Kg y con exudado nasal y faríngeo VRS+ y con consentimiento informado CE: cardiopatía congénita, imposibilidad de establecer un acceso vascular, hipersensibilidad previa a los productos sanguíneos y no obtención de consentimiento informado de los padres GI: IgG IV (n= 17): durante 12-14 horas con dosis de 2gr/kg GC: similar con placebo (n= 18): albúmina humana liofilizada	Seguimiento: 6 semanas Medidas principales: - Títulos de ac neutralizantes frente VRS y niveles de IgG, al día siguiente de terminar la intervención. Riesgo GC: título de ac: 119±141 y niveles de IgG: 366±178 mg/dl - Reducción en los niveles de infectividad del VRS en nasofaringe en los días posteriores al término del tratamiento: Riesgo GC: (expresado en medias) 1º día: 1,52; 2º día: 2,36; 3º día: 2,37; 4º día: 3,21 - Diferencias (media del incremento o reducción) en la PO2, en los dias posteriores al término del tratamiento: Riesgo GC: 1ºdía: -7,07; 2º día: 2,24; 3º día 3,41 Medidas secundarias; - Duración de la hospitalización, necesidad de oxigenoterapia, duración de síntomas clínicos, determinaciones analíticas (hemograma, bioquímica: transaminasas, proteínas séricas, urea) y RxT	- Títulos de ac neutralizantes frente VRS y niveles de IgG, al día siguiente de terminar la intervención: GC: título de ac: 119±141 y niveles de IgG: 366±178 mg/dl; GI: título de ac: 877±341 y niveles de IgG: 2.095±562 - Reducción en los niveles de infectividad del VRS en nasofaringe en los días posteriores al término del tratamiento: (expresado en medias) GC: 1º día: 1,52; 2º día: 2,36; 3º día: 2,37; 4º día: 3,21. GI: 1º día: 2; 2º día: 3,10; 3º día: 2,73; 4º día: 2,87 - Diferencias (media del incremento o reducción) en la PO2, en los dias posteriores al término del tratamiento: GC: 1ºdía: -7,07; 2º día: 2,24; 3º día 3,41. GI: 1º día: 7,28; 2º día: 6,57; 3º día 9,58 - No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables medidas.	Limitaciones: - Muestra muy pequeña (se propusieron alcanzar los 70 pacientes, pero se quedaron solo en la mitad) y los casos no se reclutaron de forma consecutiva, sino en diferentes temporadas - Aunque se describen los CI y CE, no se puede valorar con ellos si las características poblacionales de ambos grupos son similares - Los autores comentan que hubo 5 pérdidas en el seguimiento (no se especifica cuantos de cada grupo) que aunque no son muchas, para el pequeño tamaño de la muestra si que puede ser importante. Sin embargo las valoración de algunas de las variables no se completó en más casos Efectos adversos: no constan. Sólo comentan que el tratamiento fue bien tolerado y que no se observó una exacerbación de los procesos respiratorios en el GI, ni en el momento del estudio como durante el seguimiento Importancia clínica: 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 en el GI, esto no se correlacionó con una mejoría en las variables clínicas. Sin embargo por las limitaciones expuestas, se necesitan estudios más amplios, en pacientes más graves y con una definición más clara de las características poblacionales de los pacientes. Conflicto de intereses: el estudio fue financiado en parte por la industria farmacéutica (Sandoz Pharmaceutical Corp)

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
INMUNOGLOBULINAS					
Intervención: Inmunoglobulinas aerosolizadas o IV vs placebo					
Rimensberg er ³⁵⁵ 1996 Suiza	ECA multicéntrico (5 centros) 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: cuidados intensivos</p> <p>CI: niños con infección VRS, evidencia de ITRI o pausas de apnea y con riesgo de enfermedad grave: a) niños ≤ 6 meses sin patología de base; b) niños ≤ 12 meses con patología pulmonar previa (DBP, cardiopatía congénita, inmunodeficiencia o prematuridad)</p> <p>CE: tto previo con ribavirina, esteroides y/o IgG, malformación vías aéreas superiores, reacción a hemoderivados, asistencia previa a urgencias en el mismo día por ITRS</p> <p>GI: IgG aerosolizada (n= 32): 1 dosis de 0,1 g/kg</p> <p>GC: similar con placebo (n= 33)</p>	<p>Medidas principales:</p> <p>-Necesidad de intubación; riesgo GC 3%</p> <p>-Duración estancia hospitalaria; riesgo GC 9,7 días (DE 5,1)</p> <p>-Duración suplementación de O2; riesgo GC: no se aportan datos</p> <p>-Frecuencia episodios de apneas; riesgo GC 24%</p> <p>Medidas secundarias:</p> <p>- SatO2</p> <p>- RxT</p> <p>Puntuación de gravedad clínica: describe de modo semicuantitativo (0 a 3), los siguientes síntomas clínicos: FR, ruidos anormales en la auscultación, cianosis y signos de dificultad respiratoria</p>	<p>Necesidad intubación:</p> <p>-IgG vs placebo: 6,25% vs 3,0%; IAR: 3,25%; p: ns</p> <p>No hubo diferencias significativas en ambos grupos en todas las variables analizadas, salvo en la frecuencia de episodios de apnea, que se redujo (p< 0,05) en el GI</p> <p>Pausas de apnea:</p> <p>1º día: GI: 8/33 vs GC 7/32</p> <p>2º día: GI 1/31 vs GC 4/31</p> <p>3º día : GI 0/30 vs GC 4/31</p> <p>6ª día: GI 0/30 vs GC 0/30</p> <p>7º día: GI 1/30 vs GC 0/28</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La administración de IgG es por aerosol, lo que limita la comparación con los otros estudios cuya administración fue IV - Cointervención con salbutamol inhalado que, aunque se realizó en todos los pacientes de ambos grupos, puede limitar la valoración de la magnitud del efecto de la intervención principal - Los efectos solo se valoran durante al administración del tratamiento y la hospitalización. No especifican seguimiento a más tiempo <p>Efectos adversos: marcado aumento de la salivación en la primera hora de la administración, que precisó aspiraciones repetidas. En 2 de los tres niños intubados y con VM: aumento de la necesidad de O2, neumotórax a tensión</p> <p>Importancia clínica: no existen pruebas evidentes de que IgG aerosolizada sea eficaz en el tratamiento con de la BA por VRS en niños de alto riesgo</p> <p>Conflicto de intereses: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
INMUNOGLOBULINAS					
Intervención: Inmunoglobulinas aerosolizadas o IV vs placebo					
Rodríguez ³⁵⁶ 1997 USA	ECA 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: niños sanos ≤2 años con BA o neumonía con detección de VRS+, síntomas de ITRI de menos de 4 días de evolución y puntuación clínica (PGC)≥a 2,5</p> <p>CE: cardiopatía congénita, prematuros < 32 SG, inmunodeprimidos, déficit conocido de IgA, fallo renal, reacción previa con hemoderivados, haber recibido en los 60 días previos productos sanguíneos, diagnóstico previo de hiperreactividad de vías aéreas, apneas sin evidencia de IVRI, indicarse desde ingreso el tto con ribavirina</p> <p>GI: IgG IV (n=46):1500 mg /kg</p> <p>GC: similar con placebo (n=52)</p>	<p>Medida principal: -Duración de hospitalización; riesgo GC: 5,52 días (DE: 0,69). El resultado se da como reducción en días de hospitalización, siendo significativa una reducción de al menos 20%</p> <p>Medidas secundarias: - Duración de estancia en UCI - Duración de la VM - Necesidad de suplemento de O2 y duración del mismo - Uso de ribavirina (Una diferencia de 1 día fue considerada clínicamente significativa)</p> <p>Puntuación de gravedad clínica (PGC): FR, SatO2, ruidos respiratorios y retracciones</p> <p>Escala para valorar el grado de ITRI: no enfermedad respiratoria=0; IVRA=1; ITIR leve=2; ITRI moderada =3; ITRI grave =4; fallo respiratorio=5</p>	<p>Duración de la hospitalización (días): -IgG vs placebo: 4,58 (DE: 0,40) vs 5,52 (DE: 0,69); p=0,24. 17% de reducción en los días de hospitalización; ajustada según la PGC al ingreso fue del 15%</p> <p>Duración estancia en UCI (días): -Grupo IgG vs placebo: 3,92 (DE: 0,58) vs 6,60 (DE: 1,31); p= 0,06. 41% de reducción en los días de UCI</p> <p>Duración VM (días): -IgG vs placebo: 4,32 (DE: 0,65) vs 5,54 (DE: 1,48); p= 0,45. 22 % de reducción en la duración VM</p> <p>No se encontraron diferencias entre el GI y GC en la valoración del resto de medidas secundarias</p> <p>Al hacer el análisis estratificado según la PGC al ingreso: aquellos con una puntuación de ≥ 3 del GI, mostraron mejoría frente al GC: días en UCI en GI: 5,71 vs GC: 7,42. En el resto de las variables no se obtuvo diferencias significativas</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17% de pérdidas en el GI y 14% en el GC, durante el seguimiento a largo plazo, tras la hospitalización - Aunque sin alcanzar diferencias significativas, la aleatorización conllevó mayor porcentaje de SatO2 <85% en GI (46 vs 29%), pero mayor porcentaje de ingresos en UCI (58 vs 48%) y/o VM (37 vs 26%) en GC <p>Efectos adversos: no se describen efectos adversos asociados al tratamiento. En un niño se le diagnóstico mioclono benigno nocturno, que no se relacionó con la intervención</p> <p>Importancia clínica: IgG IV tiene un modesto beneficio (no estadísticamente significativo) en el tiempo de hospitalización, pero si en variables secundarias (duración ingreso en UCI y VM). No hay pruebas evidentes de que IgG mejore la evolución clínica en los niños con infección por VRS. Quizá , algún potencial beneficio en los niños con infección más grave, aunque se precisan más estudios</p> <p>Conflicto de intereses: estudio financiado por Medimmune</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
INMUNOGLOBULINAS					
Intervención: Inmunoglobulinas aerosolizadas o IV vs placebo					
Rodríguez ³⁵⁷ 1997 USA	ECA multicéntrico (9 centros) 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: niños ≤2 años con cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica o prematuridad (EG < 32 SG) con BA o neumonía con detección de VRS+, síntomas de ITRI aguda de menos de 4 días de evolución</p> <p>CE: fallo cardiaco congestivo no controlado antes de la infección VRS, insuficiencia renal, VM antes de la infección VRS, expectativa de vida menor de 6 meses, inmunodeprimidos, déficit conocido de IgA, reacción previa con hemoderivados, estar en otro estudio con IGG, dtco previo de hiperreactividad de vías aéreas, asma, FQ o apneas, tratamiento previo con ribavirina</p> <p>GI: IgG IV (n= 51): 1500 mg/Kg, infusión durante 12 hs</p> <p>GC: similar con placebo (n=51): 0,5 mg/kg de albúmina</p>	<p>Medida principal:</p> <p>-Duración de hospitalización; riesgo GC: 8,17 días (DE: 1,08). El resultado se da como reducción en días de hospitalización, siendo significativa una reducción de al menos 20%</p> <p>Mediadas secundarias:</p> <p>- Duración de estancia en UCI</p> <p>- Duración de la VM</p> <p>- Necesidad de suplemento de O2 y duración del mismo</p> <p>- Uso de ribavirina</p> <p>(Una diferencia de 1 día fue considerada clínicamente significativa)</p> <p>Puntuación de gravedad clínica (PGC): FR, SatO2, ruidos respiratorios y retracciones</p> <p>Escala para valorar el grado de ITRI: no enfermedad respiratoria=0; IVRA= 1; ITIR leve=2; ITRI moderada =3; ITRI grave =4; fallo respiratorio=5</p> <p>Se consideró un cambio clínico significativo, como una reducción de moderara o grave a leve o sin enfermedad</p>	<p>Duración de la hospitalización (días):</p> <p>-Grupo IgG vs placebo: : 9,1 (DE:1,18) vs 8,17 (DE: 1,08), pero al ajustarlo con la PGC al ingreso, la diferencia se redujo: 8,41 (DE: 0,97) vs 8,89 (DE: 0,99); p=0,73. 5% de reducción en los días de hospitalización</p> <p>Duración estancia en UCI (días):</p> <p>-Grupo IgG vs placebo: 9,7 (DE: 1,66) vs 10,27 (DE: 1,81); p= 0,90. 3% de reducción en los días de UCI</p> <p>Duración VM (días):</p> <p>-Grupo IgG vs placebo: 9,71 (DE: 1,71) vs 9,91 (DE: 2,01); p= 0,94. 2 % de reducción en la duración VM</p> <p>No se encontraron diferencias entre el GI y GC en la valoración del resto de medidas secundarias</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aunque las características de los pacientes de ambos grupos fueron similares en cuanto a la patología de alto riesgo que presentaban los niños, si hubo algunas diferencias importantes: en el GC los pacientes habían tenido ITRI previas con más frecuencia y en el GI la gravedad de la infección por VRS al ingreso fue mayor, requiriendo mayor ingreso en UCI desde el ingreso (47% vs 28%) y VM al ingreso (31% vs 18%). - Las pérdidas a lo largo del seguimiento de 8 semanas fueron escasas: 6% en GI y 8% en GC <p>Efectos adversos: en 16 pacientes del GI se describieron 22 efectos adversos (16 relacionados con el tratamiento) y en 10 del GC (8 relacionados con el tratamiento)</p> <p>Importancia clínica: aunque el tratamiento con IgG IV en BA en niños de alto riesgo ingresados parece segura, no es eficaz por lo que no existen pruebas para su uso</p> <p>Conflicto de intereses: no consta ?. Estudio similar al anterior, por lo que se supone también estuviera financiado por Medimmune</p>

Revisión sistemática sobre INMUNOGLOBULINAS

Autor /Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
INMUNOGLOBULINAS					
Intervención: Inmunoglobulinas aerosolizadas o IV (retirada recientemente de la Cochrane)					
Fuller ³⁵⁸ 2006 4 estudios*: USA (3) Suiza (1)	RS de ECA sin MA 4/5 (a,b,c,d)	Búsqueda: Cochrane, MEDLINE y EMBASE de ECA que comparaban el tratamiento con IgG vs placebo en niños y recién nacidos hospitalizados con BA, neumonía o ITRI por VRS diagnosticada por pruebas de laboratorio Estudios: 4 ECA: 3 con IgG IV y 1 con IgG aerosolizada. En 2 ECA los niños fueron sanos y en los otros 2 ECA los niños fueron de alto riesgo	Medidas principales: -Mortalidad -Duración de la hospitalización -Duración de la asistencia respiratoria -Dependencia de oxígeno Medidas secundarias: -Función pulmonar -Rehospitalizaciones por dificultad respiratoria recurrente en años posteriores	No se demostró beneficio estadísticamente significativo del tratamiento con IgG IV ni aerosolizada junto con medidas de soporte vs medidas de soporte sólo -En un estudio con niños sanos y recién nacidos, el GI tuvo significativamente mayores reducciones de los niveles de infectividad del VRS nasofaríngeo $p < 0,01$) y mejoría significativa de los resultados de la SatO ₂ ($p < 0,05$) -En otro estudio con niños sanos y recién nacidos, el GI mostró una disminución del 17% de la duración de hospitalización, una disminución del 41% de la estancia en UCI y una disminución del 22% de los días con VM, pero ninguno de estos datos, fueron considerados como significativos por los autores - En el estudio con IgG aerosolizada, realizado en recién nacidos y niños de alto riesgo, hubo menos episodios de apnea en el GI ($p < 0,045$) - En el otro estudio realizado en recién nacidos y niños de alto riesgo, encontró mejorías no significativas en el GI en los días de hospitalización, días en la UCI y días con VM	Limitaciones: - No se pudo realizar MA por la escasez de los estudios, la falta de mediciones comparativas y gran heterogeneidad de los resultados evaluados Efectos adversos: en el estudio con IgG aerosolizada, se observó un aumento de la salivación en las primeras horas tras la administración y 2 niños no toleraron el tratamiento. En otro estudio se describieron efectos adversos asociados al fármaco tanto en el GI como en el GC que los autores de la RS aclaran que no está claro que fueran por la IgIV Importancia clínica: no hay pruebas evidentes para apoyar el uso de IgG-VRS en el tratamiento de las bronquiolitis por VRS. Se precisan estudios más amplios para valorarlo, principalmente en niños con infecciones por VRS graves Consistencia: buena, aunque el no haber podido realizar el MA, supone una limitación Conflicto de intereses: no

* 4 estudios previos

Tablas de evidencia de tratamiento: INTERFERÓN

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
INTERFERÓN					
Intervención: Interferón vs placebo					
Chippis ³⁵⁹ 1993 EE.UU	ECA multicéntrico (2 centros) 2/5 (c,d)	Emplazamiento: hospital CI: < 24m, con dificultad respiratoria y VRS +, con necesidad de O2 para SatO2 ≥ 92 CE: cardiopatía congénita o enfermedad crónica GI: IFNα2a (n=11): 70.000 UI/kg/día IM, 5 días GC: similar con placebo (n=11)	Medidas primarias: -Puntuación clínica -Días oxigenoterapia Medidas secundarias: -FR y FC -VRS en secreciones nasales	-Puntuación clínica No significativo (no facilitan datos numéricos) -Días oxigenoterapia No significativo (no facilitan datos numéricos) -FR y FC No significativo (no facilitan datos numéricos) -VRS en secreciones nasales No significativo (no facilitan datos numéricos)	Limitaciones - Muestra pequeña (hubiera sido necesario el doble de pacientes para un poder de 0,80) - Aleatorización no fue adecuada, pues los grupos eran diferentes antes de iniciar la intervención Efectos adversos: no efectos significativos atribuible a la medicación Importancia clínica: no parece una intervención apropiada, ni por los resultados ni por la falta de consistencia (no otros estudios desde 1993) Conflictos de interés: el estudio se llevó a cabo con una beca del laboratorio Hoffman La Roche. Esto parece lógico dado que el estudio parece destinado más a demostrar la falta de toxicidad del IFNα2a (al que dedica el 75% de la discusión)
Sung ³⁶⁰ 1993 China	ECA 3/5 (a,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: ≤ 24m con primer episodio de BQ VRS+ y gravedad suficiente para hospitalizarlo 3 días CE: displasia broncopulmonar o cardiopatía GI: INFα2-a (n= 16): 50.000 UI/kg/día IM, 3 días GC: similar con placebo (n= 36)	Medidas primarias: -Días oxigenoterapia; riesgo GC: 3,36 (DE: 1,59) -Cambios en puntuación clínica a los 2 días; riesgo GC: -5.09 -Cambios en puntuación clínica a los 3 días; riesgo GC: -7,00 Medidas secundarias: -Cambios en frecuencia respiratoria y cardiaca -Días hasta desaparición de VRS en el 50% de pacientes; riesgo GC: 8)	Días oxigenoterapia: -INFα2-a vs placebo: 2,88 (DE:1.05) vs 3,36 (DE:1,59); p> 0,05 Cambios en puntuación clínica a los 2 días: -INFα2-a vs placebo: -6.63 vs -5.09; p=0.05 Cambios en puntuación clínica a los 3 días: -NFα2-a vs placebo: -8.93 vs -7,00; p=0.02 Días hasta desaparición de VRS en el 50% de pacientes: -INFα2-a vs placebo: 7 vs 8; p=0.26 No diferencias en FR y FC	Limitaciones - No descrito método de aleatorización y si secuencia oculta - Los pacientes del Grupo INFα2-a fueron más graves al ingreso (p=0,02) - No especificados criterios de hospitalización Efectos adversos: no Importancia clínica: 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 Conflictos de interés: no consta

Tablas de evidencia de tratamiento: MONTELUKAST

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
MONTELUKAST					
Intervención: Montelukast vs placebo					
Amirav ³⁴⁶ 2008 Israel	ECA multicéntrico (2 centros) 5/5 (a,b,c,d,e)	Emplazamiento: hospital; dos períodos epidémicos (1999- 2001) CI: 1-24 meses ingresados por primer episodio de BA (con < 4 días de evolución y aleatorizados en las primeras 12 hs de ingreso) CE: previa hospitalización por patología respiratoria, tto antiasmático o esteroideo previo, enfermedad cardio- pulmonar GI: montelukast via oral (n=23): 4 mg (gránulos)/día, durante ingreso GC: similar con placebo (n= 30) El tratamiento se inicia el mismo día de ingreso	Medida principal: - Días de hospitalización; riesgo GC: 4,63 (DE: 1,88) -Días hasta “alta médica” (criterios definidos y evita criterios no médicos de medida anterior); riesgo GC: 3,42(DE:1,22) Medidas secundarias: -Gravedad clínica al alta (máx 12); riesgo GC: 4,8 (DE: 2,2) -Cambios en niveles de citoquinas 1 y 2 en lavado nasal	Días de hospitalización: -Montelukast vs placebo: 4,65(DE:1,97) vs 4,63 (DE: 1,88); p= ns Días hasta alcanzar “alta médica”: -Montelukast vs placebo: 3,52(DE:1,77) vs 3,42(DE:1,22); p= ns Puntuación clínica al alta: -Montelukast vs placebo: 6,1(DE:2,4) vs 4,8 (DE: 2,2); p= 0,06 Cambios en niveles de citoquinas 1 y 2:	Limitaciones: - Tamaño muestral pequeño, pero se ajusta al calculado para detectar un 30% de diferencia en la medida principal Efectos adversos: descrito 10 casos (pte sibilancias tras administración, diarrea y exantema), sin diferencias entre grupos Importancia clínica: evidencia directa sobre la ausencia de efecto clínico (e inmunológico) de montelukast en fase aguda sobre lactante pequeños (edad media 3,8 meses –DE:3,5-) con primer episodio de BA (77% VRS+) de intensidad moderada-grave (al precisar ingreso). Incluso, leve tendencia a recuperación más lenta en el GI Conflictos de interés: no consta

Tablas de evidencia de tratamiento: HIERBAS CHINAS

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
HIERBAS CHINAS					
Intervención: Hierbas chinas					
Kong ³⁶¹ 1993 China	ECA ciego simple (sólo investigador) 0/5	Emplazamiento: hospital CI: infecciones respiratorias bajas VRS+ CE: enfermedades intercurrentes G11: (n= 32): Shuang Huang Lian, dosis variable según edad G12: (n= 34) Shuang Huang Lian + antibiótico (licomicina o cefazolina IV, 7 días) G13: (n= 30): antibiótico (similar pauta)	Medidas de efecto: -Días con cualquier síntoma (riesgo G13: 8,6 (7,5-9,8) -Mejoría tos a 2 días (riesgo G13: 13%) -Mejoría sibilancias a 2 días. (riesgo G13: 17%)	Días con cualquier síntoma: -G11+G12 vs G13: 6,2 (5,6-6,9) vs 8,6 (7,5-9,8) ; p <0,001 Mejoría tos a 2 días: -G11+G12 vs G13: 38% vs 13%; OR: 4,0 (1,2-17,2) Mejoría sibilancias a 2 días: -G11+G12 vs G13: 56% vs 17%; OR: 6,4 (2,0-23,6)	Limitaciones:: - Muestra pequeña y no cálculo del tamaño muestral - No clara definición de la población (criterios de inclusión y exclusión imprecisos) - Simple ciego (sólo investigador) - No descripción de la variable principal de interés - No se especifica el método de aleatorización ni si existe secuencia oculta de aleatorización - No control de covariables Efectos adversos: no Importancia clínica: las diferencias estadísticamente significativas deben valorar en base a la baja calidad del ECA y también en relación a que los tratamientos comparados no tienen ninguna base con la práctica habitual actual (¿uso antibiótico IV durante 7 días?): Hasta un 40% de la muestra es > 12 meses (y hasta 48 meses) por lo que es posible que incluya procesos respiratorios que no correspondan a BA. Ninguna consistencia, pues no se conocen otros estudios realizados en esta línea Conflictos de interés: no consta

Tablas de evidencia de tratamiento: RIBAVIRINA

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
1983 Taber ³⁶² USA	ECA multicéntrico (2 centros) 3/5 (a,b,c)	Emplazamiento: hospital CI: niños sanos no prematuros con comienzo reciente de ITRI compatible con BA, con VRS en secreciones nasales CE: no especificados GI: ribavirina en aerosol (n= 12): 10 mg/kg, durante 12 horas al día , 5 días GC: similar cõn SSF en aerosol (n=14)	Medidas principales: -Gravedad de la BA (escala de 0-3, siendo 0 normal y 3 enfermedad grave) al ingreso y durante los tres primeros días de tratamiento -Necesidad de ingreso en UCI -Necesidad de O2 -Necesidad de alimentación intravenosa - Tiempo de evolución de la enfermedad en hs: desde el comienzo del proceso hasta el ingreso, desde el comienzo hasta el inicio de tratamiento, duración del tratamiento, desde fin del tratamiento hasta el alta y tiempo total desde el comienzo hasta el alta Medidas secundarias: -Títulos de VRS en secreciones nasales, respuesta de anticuerpos VRS, valores hematológicos y bioquímicos	Gravedad de la enfermedad: admisión, día 1,2,3 de observación: GI: 2,0; 1,5; 1,0; 0,6 (p=0,44) GC: 2,0; 1,7; 1,3; 1,3 (p=0,44) Tiempos en el curso de la enfermedad: similares en ambos grupos, salvo el tiempo desde el comienzo del proceso hasta el ingreso que fue superior en el GC (50,4 hs vs 35,2 hs en GI)	Limitaciones: - Muestra pequeña, sin cálculo del tamaño muestral - En el GI el seguimiento completo se hizo solo en el 50% de los pacientes. El tiempo desde el comienzo del proceso al ingreso fue superior en el GC - La aleatorización conllevó una distribución asimétrica por sexos: más varones en el GCI (10 de 14) que en el GI (4 de 12) Efectos adversos: no Importancia clínica los resultados indican que hay una similar evolución en el GI y GC. No evidencia de toxicidad hematológica o en otros órganos con rivabirina. Sin embargo la validez de este resultado es baja debido a las limitaciones descritas Conflicto de intereses: financiado en parte por la industria farmacéutica (Viratek Inc)

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
1983 Hall ³⁶³ USA	ECA 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital o cuidados intensivos</p> <p>CI: lactantes con ITRI por VRS (neumonía con o sin BA) que requieran al menos tres días de hospitalización</p> <p>CE: enfermedad subyacente (no incluye prematuridad)</p> <p>GI: ribavirina en aerosol 20 mg/ml (n=16): administrada 21 hs al día durante al menos 3 días (y hasta 6) con O2 en tienda o campana</p> <p>GC: similar con placebo (agua) (n=17)</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <p>-Puntuación clínica (máx 4) y síntomas de ITRI</p> <p>-pO2</p> <p>-Eliminación VRS en muestra nasal</p>	<p>Cambio puntuación clínica día 1 al alta:</p> <p>-Ribavirina vs agua: 2,2 vs 0,7; p<0,01</p> <p>Síntomas de ITRI:</p> <p>-Ribavirina vs agua: diferencias significativas en tos, crepitantes, retracciones y letargia</p> <p>Mejoría pO2 de inicio al alta:</p> <p>-Ribavirina vs agua: 13 vs 4 mmHg; p<0,001</p> <p>Eliminación de VRS desde inicio:</p> <p>-Ribavirina vs agua: 2,9 vs 4,3 días; p<0,003</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muestra pequeña, sin cálculo del tamaño muestral - CI amplios, no exclusivos para BA - Placebo con agua, no con SF <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: ribavirina aerosolizada mejora los signos clínicos en lactantes con ITRI por VRS, junto con mejoría en SatO2 y disminución de eliminación de VRS</p> <p>Conflicto de intereses: financiado en parte por la industria farmacéutica (Viratek Inc)</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
1985 Hall ³⁶⁴ USA	ECA 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital o cuidados intensivos</p> <p>CI: lactantes con ITRI por VRS (neumonía con o sin BA) que requieran al menos tres días de hospitalización. Incluye enfermedades cardiopulmonares.</p> <p>CE: no consta ECA (n= 26):</p> <p>GI: ribavirina en aerosol 20 mg/ml (n= 14): administrada 20-21 hs al día durante al menos 3 días (media de 5 días) con O2 en tienda o campana</p> <p>GC: similar con placebo (agua) (n=12)</p> <p>Estudio observacional (n= 27): ITRI grave por VRS (mayoría com VM) tratados con ribavirina</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <p>-Puntuación clínica (máx 10)</p> <p>-pO2</p> <p>-Eliminación VRS en muestra nasal</p>	<p>Cambio puntuación clínica de inicio al alta:</p> <p>-Ribavirina vs agua: 55% (EE: 0,36) vs 29% (EE: 0,17); p= 0,001</p> <p>Mejoría pO2 de inicio al alta:</p> <p>-Ribavirina vs agua: 21,5 vs 1,4 mmHg; p<0,01</p> <p>Eliminación de VRS desde inicio:</p> <p>-Ribavirina vs agua: disminuido en GI a los 5 días; p<0,02</p> <p>Buen resultado del estudio de intervención observacional con 27 pacientes graves; sólo un fallecimiento</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muestra pequeña, sin cálculo del tamaño muestral - CI amplios, no exclusivos para BA - No constan CE - Placebo con agua, no con SF <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: ribavirina aerosolizada mejora los signos clínicos en lactantes con ITRI por VRS, junto con mejoría en SatO2 y disminución de eliminación de VRS. Similares resultados a un estudio previo, aplicado en este caso a pacientes que tenían en la mitad de los casos enfermedad cardiopulmonar (DBP principalmente).</p> <p>Conflicto de intereses: no consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
1986 Barry ³⁶⁵ Reino Unido	ECA 3/5 (a,b,d)	Emplazamiento: hospital CI: niños sanos con diagnóstico clínico de BA CE: neonatos < 2 semanas de vida, niños nacidos con menos de 41 SG, existencia de cardiopatía, patología pulmonar crónica o inmunodeficiencia. También si el proceso de ITRI comenzó más de 72 horas antes del ingreso GI: ribavirina aerosolizada (n= 14): 18 hs al día durante al menos 3 días GC: similar con SF aerosolizado (n=12)	Seguimiento: 3 días Medidas principales: - Tiempo hasta una mejoría evidente desde el inicio del tratamiento en cada una de las variables clínicas medidas (se valoró la gravedad según una escala del 0 al 3): - tos; riesgo GC: 66 hs - rinorrea; riesgo GC: 38 hs - irritación nasal; riesgo GC: 23 hs - presencia de sibilancias; riesgo GC 18 hs - roncus; riesgo GC: 21 hs - crepitantes; riesgo GC: 42 hs - retracción torácica; riesgo GC: 32 hs - dificultad para la alimentación; riesgo GC 40 hs Medidas secundarias: - FR, FC - Análisis virológico de secreciones nasales antes del tratamiento y cada día del seguimiento	Media de los tiempos para la mejoría: -Ribavirina vs SF: superior en el GI para todas las variables, excepto para la presencia de sibilancias: tos: 24 vs 66 hs (<0,05); rinorrea: 26 vs 38 hs (>0,05); irritación nasal: 18 vs 23 hs (>0,05); sibilancias: 20 vs 18 hs (>0,05); roncus: 19 vs 21 hs (>0,05); crepitantes: 21 vs 42 hs (<0,05); retracción torácica: 20 vs 32 hs (>0,05); dificultad para la alimentación: 20 vs 40 hs (>0,05) Recuperación FR: -Ribavirina vs SF: 6 vs 24 hs Duración de infectividad (aclaramiento del VRS): -Ribavirina vs SF: 3,5 días (intervalo 1 a 4 días) vs 4 días (intervalo 1 a 5 días); p >0,05	Limitaciones: - Muestra pequeña - Se califica como doble ciego, pero no se especifica el enmascaramiento - Seguimiento muy pequeño - No todas las variables clínicas fueron valoradas en todos los pacientes - No todos los casos de BA valorados fueron por VRS (10 niños en cada grupo) Efectos adversos: enrojecimiento en los párpados, en el GI que desapareció sin retirar el tratamiento Importancia clínica: aunque los autores concluyen que la ribavirina se podría considerar como tratamiento en algunos casos de BA, no existe una evidencia clara dada las limitaciones del estudio Conflicto de intereses: apoyado y financiado por TIL Medical

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
1987 Rodríguez ³⁶⁶ USA	ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	Emplazamiento: hospital CI: 1 y 33 meses de edad con ITRI por VRS CE: cardiopatía congénita GI: ribavirina aerosolizada (n= 20): 0,82 mg/kg/hora continua, comenzando entre 0 y 5 días (media 1,8 y mediana 1,5 días) y durante 3 a 5 días GC: agua destilada aerosolizada (n= 10): de forma continua, comenzando entre 0 y 10 días (media 1,6 y mediana 1 día) y durante 3 a 5 días	Seguimiento mínimo 3 días, máximo 7 días Medidas principales - SatO ₂ ; riesgo GC: 93% - Gravedad clínica según puntuación del 0 (normal) a 4 (máxima); riesgo GC: 2,4 Medidas secundarias: -T ^a rectal -Datos de laboratorio para ver toxicidad, -Estudios virológicos Análisis subgrupos: -Sexo	Cambio SatO ₂ de 0 a 4 días: -Ribavirina vs agua destilada: Día 0: 91% vs 93%; Día 4: 95% vs 94%; p=0,02 Gravedad clínica: -Ribavirina vs agua destilada: Día 0: 2,9 vs 2,4; Día 3: 0,6 vs 1,2 . Los pacientes GI tenían una puntuación media de gravedad inicial 0,5 mayor que el GC (p=0,001), La tasa de mejoría fue superior en el GI (día 2: p=0,007 y día 7: p=0,001) La diferencia a favor del GI en la mejoría fue evidente al realizar el análisis subgrupos por sexos (comparando niñas tratadas y no tratadas y niños tratados y no tratados)	Limitaciones: - Muestra pequeña - En infecciones tracto respiratorio inferior por VRS (no sólo BA: 12 de 30) - Pequeñas diferencias entre los grupos de comparación: la gravedad de los pacientes incluidos en el GI fue mayor; tenían DBP el 20% de los pacientes del GC y el 10%, si bien no era una diferencia significativa Efectos secundarios: no Importancia clínica: un ciclo de tratamiento corto (3 días) con ribavirina es eficaz y seguro en las ITRI por VRS. Diferencias de poco interés clínico Conflicto de intereses: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
1990 Groothuis ³⁶⁷ USA	ECA multicéntrico (3 centros) 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital o domicilio</p> <p>CI: < 36 meses con infección leve por VRS y afectos de DBP o cardiopatía congénita</p> <p>CE: si infección moderada o grave y si síntomas durante más de 72 hs; otras enfermedades subyacentes</p> <p>GI: ribavirina en aerosol (n= 20, 16 en hospital y 4 en domicilio): administrada 18-20 hs al día durante 70-120 hs (o más tiempo si empeoramiento) usando SPAT-II con O2 en tienda o campana</p> <p>GC: similar con placebo (agua) (n=27, 20 en hospital y 7 en domicilio)</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <p>-Puntuación clínica analógica</p> <p>-SatO2 y necesidad de O2 para mantener SatO2 ≥ 91%</p> <p>-Fracaso de tratamiento</p> <p>-Días hospitalización</p>	<p>Cambio puntuación clínica a los 3 días tto:</p> <p>-Ribavirina vs agua: favorable a GI (en gráfica); p= 0,001</p> <p>Cambio SatO2 a los 3 días tto:</p> <p>-Ribavirina vs agua: + 2,1% vs - 2%; p= 0,01</p> <p>Requerimiento O2 para SatO2 ≥ 91% a los 3 días tto:</p> <p>-Ribavirina vs agua: 0,25 vs 0,77 L/min; p= 0,01</p> <p>Fracaso terapéutico:</p> <p>-Ribavirina vs agua: 10 vs 18%; p= ns</p> <p>Días hospitalización: no datos; p= ns</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muestra pequeña, que no alcanzó el tamaño muestral calculado de 50 niños - CI amplios, no exclusivos para BA - Placebo con agua, no con SF <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: ribavirina aerosolizada mejora la morbilidad de la infección leve por VRS en lactantes de riesgo (DPB o cardiopatía congénita), tratados en hospital o en domicilio. Si bien las diferencias significativas tienen dudoso impacto clínico que no se traduce en diferencias en días de hospitalización</p> <p>Conflicto de intereses: financiado en parte por la industria farmacéutica (Viratek Inc)</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
1991 Smith ³⁶⁸ USA	ECA 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: cuidados intensivos CI: niños con infección por VRS que requieran VM por insuficiencia respiratoria CE: admisión previa de ribavirina, VM por apnea e infecciones por otros organismos GI: ribavirina en aerosol 20 mg/ml (n=14): administrada continuamente durante 7 días (o hasta extubación) con la VM GC: similar con placebo (agua) (n=14)	Medidas de efecto: -Días de VM; riesgo GC: 9,9 (DE: 5,6) -Días de oxigenoterapia; riesgo GC: 13,5 (DE: 5,0) -Días de hospitalización; riesgo GC: 15,0 (DE: 5,4) Análisis subgrupos: Enfermedad subyacente: si (7) vs no (21)	Días de VM: -Ribavirina vs agua: 4,6 (DE: 2,7) vs 9,9 (DE: 5,6) días; p= 0,01 Días de oxigenoterapia: -Ribavirina vs agua: 8,7 (DE: 6,0) vs 13,5 (DE: 5,0) días; p= 0,01 Días de hospitalización: -Ribavirina vs agua: 13,3 (DE: 13,3) vs 15,0 (DE: 5,4); p= 0,04 En subgrupo sin enfermedad subyacente, más diferencia en días de hospitalización (y en mejoras en coste de hospitalización)	Limitaciones: - Muestra pequeña - CI amplios, no exclusivos para BA - Placebo con agua, no con SF Efectos adversos: no Importancia clínica: se recomienda tratar con ribavirina a los niños con enfermedad grave por VRS que precisen VM Conflicto de intereses: no consta; financiado por un programa universitario y estatal

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
1993 Janai ³⁶⁹ USA	ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	Emplazamiento: hospital CI: niños sanos con diagnóstico clínico de BA, con probable etiología VRS CE: patología pulmonar, cardiaca o deficit inmunológico previos; prematuridad GI: ribavirina aerosolizada (n= 10): 18 hs al día, durante 3 días (en un caso se prolongó hasta 5 días) GC: SF aerosolizado (n= 9): similar aplicación	Seguimiento 7 días Medida principal: -Función pulmonar: medida antes del tratamiento (día 1) y en el día 2 y 7 del mismo a) Distensibilidad: - Día 1 (antes del tratamiento); riesgo GC: 0,55 (0,39-1,34) - Día 2; riesgo GC: 0,77 (0,59-1,12) - Día 7; riesgo GC: 0,96 (0,94-1,63) b) Resistencia pulmonar total: - Día 1 (antes del tratamiento); riesgo GC: 20,5 (12,9-47) - Día 2; riesgo GC: 28,9 (15,6-36,9) - Día 7; riesgo GC: 15,9 (11,6-20,2) Medidas secundarias: -Temperatura - FR	Función pulmonar: en los primeros dos días tras el tratamiento no hubo diferencias entre los grupos en el incremento de la distensibilidad ni en el descenso de la resistencia pulmonar. En el 7º día, el aumento de la distensibilidad fue del 30% en el grupo placebo y del 210% en el grupo de ribavirina: a) Distensibilidad: -Grupo ribavirina vs SF: Día 1: 0,63 (0,52-0,67) vs 0,55 (0,39-1,34); p > 0,05; Día 2: 0,74 (0,51-1,12) vs 0,77 (0,59-1,12); Día 7: 1,73 (0,80-3,22) vs 0,96 (0,94-1,63) Cambio distensibilidad día 7-día 1 (ml/cmH2O/Kg): 0,83 (0,30-2,39) vs 0,46 (0-0,88), p= 0,05 b) Resistencia pulmonar total: -Grupo ribavirina vs SF: Día : 20,9 (11,3- 49,3) vs 20,5 (12,9-47); Día 2: 20,7 (18,5-34,0) vs 28,9 (15,6-36,9); Día 7: 20,2 (18,1-32,5) vs 15,9 (11,6-20,2) Cambio resistencia día 7-día 1 (cmH2O//seg//Kg): -3,7 (-24,9 a -10,7) vs -7,0 (-22,4 a -0,6), p= 0,25	Limitaciones: - Muestra pequeña - Cointervención en ambos grupos (8 pacientes de cada grupo): tratamiento con albuterol nebulizado, que no se tuvo en cuenta en el análisis de los resultados Efectos adversos: no Importancia clínica: los resultados de las pruebas de función pulmonar, no confirman la mejoría clínica precoz descrita por otros con el tratamiento de ribavirina. Conflicto de intereses: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
1994 Englund ³⁷⁰ USA	ECA 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: lactantes > 2 Kg con infección por VRS+ ingresados al menos 3 días CE: no consta G11: ribavirina a dosis alta y corta duración (n= 17): 60 mg/ml durante 2 hs y tres veces al día, y 5 días G12: ribavirina a dosis regular (n= 15): 20 mg/ml durante 18 hs y 5 días Administración con campana de O2 (n= 20) o VM (n= 12)	Seguimiento durante los 5 primeros días de hospitalización y 2 a 4 semanas tras el tratamiento Medidas de efecto: - Puntuación clínica (máx 13) - Función pulmonar - Duración hospitalización - Estudios virológicos - Concentración ribavirina ambiental - Aceptación por parte de personal hospitalario	Puntuación clínica 5 días: -Ribavirina dosis alta vs estándar: 6 (3,3-7) vs 4 (2,3-7,7); p= ns Función pulmonar: -Ribavirina dosis alta vs estándar: p= ns Días hospitalización -Ribavirina dosis alta vs estándar: 8 vs 8; p= ns Estudios virológicos: -Ribavirina dosis alta vs estándar:p= ns Concentración ribavirina ambiental: -Ribavirina dosis alta vs estándar: menor en alta dosis si aplicado con campana de O2 (p= 0,028), no con VM Aceptación procedimiento: mayor aceptación de los dosis alta y corta duración por parte del terapeuta respiratorio (p= 0,023) y padres	Limitaciones: - Muestra pequeña, y no cálculo del tamaño muestral Efectos adversos: aumento de cristalización de la ribavirina en tubo endotraqueal en dos pacientes con dosis alta Importancia clínica: el uso de ribavirina a altas dosis y corta duración es similar al tto estándar y ocasiona menos liberación del fármaco en la habitación Conflicto de intereses: financiado por industria farmacéutica (ICN Pharmaceuticals)
1994 Meert ³⁷¹ USA	ECA 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: cuidados intensivos CI: niños con infección por VRS que requieran VM por insuficiencia respiratoria CE: administración previa de ribavirina 1 días antes de VM o VM por apnea G1: ribavirina en aerosol 20 mg/ml (n= 22): administrada 18 hs al día durante 5 días (o hasta extubación) con la VM GC: similar con placebo (agua) (n=19)	Medidas de efecto: -Días de VM; riesgo GC: 8,2 (DE: 10,1) -Días de oxigenoterapia; riesgo GC: 12,2 (DE: 11,8) -Días de hospitalización; riesgo GC: 16,2 (DE: 14,0) -Días UCI; riesgo GC: 10,3 (DE: 11,0)	Días de VM: -Ribavirina vs agua: 6,4 (DE: 6,9) vs : 8,2 (DE: 10,1) días; p= 0,5 Días de oxigenoterapia: -Ribavirina vs agua: 10,8 (DE: 7,7) vs 12,2 (DE: 11,8) días; p= 0,9 Días de hospitalización: -Ribavirina vs agua: 12,9 (DE: 9,7) vs 16,2 (DE: 14,0) días; p= 0,6 Días UCI: -Ribavirina vs aguda: 7,9 (DE: 7.0) vs 10,3 (DE: 11,0) días; p= 0,7	Limitaciones: - Muestra pequeña - CI amplios, no exclusivos para BA - Tto iniciado con ribavirina iniciado tarde (más de 4-5 días de enfermedad), cuando máxima eficacia si en < 72 hs - Placebo con agua, no con SF Efectos adversos: 5 discontinuaron tratamiento por hipoxemia y 1 por neumotórax (2 en G1 y 4 en GC); 6 muertes por hipoxemia refractaria en pacientes con enfermedad cardiopulmonar (2 en G1 y 4 en GC) Importancia clínica: no eficacia de ribavirina Conflicto de intereses: financiado en parte por la industria farmacéutica (ICN Pharmaceuticals)

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
1997 Long ³⁷² USA	Cohortes prospectivo incluida en un ECA 3/5 (a,c,d)	CI: 54 de 60 niños incluidos en un ECA sobre ribavirina Cohorte expuesta a ribavirina (n= 28) Cohorte expuesta a placebo (n= 26)	Seguimiento anual durante 7-10 años. Criterios de evaluación: - Enfermedades de vías respiratorias inferiores recurrentes -Función pulmonar: SatO2, pico espiratorio, espirometría, etc	Enfermedades de vías respiratorias inferiores recurrentes: -Cohorte expuesta a ribavirina vs placebo: 79% vs 73%; p= ns Sibilancias en primeros 5 años: -Cohorte expuesta a ribavirina vs placebo: 54% vs 50%; p= ns Función pulmonar: -Cohorte expuesta a ribavirina vs placebo; p= ns	Limitaciones: - Muestra pequeña , incapaz de demostrar diferencias < 50% Efectos adversos: no constan Importancia clínica: a largo plazo no se demuestra beneficio con el tratamiento con ribavirina Conflicto de intereses: financiado por compañía farmacéutica (ICN Pharmaceuticals)

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
1999 Guerguerian 373 USA	ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	<p>Emplazamiento: cuidados intensivos CI: niños sanos < 1 año con primer episodio de BA y que precisaron ingreso en UCI para VM CE: múltiples enfermedades definidas; VM por más de 24 horas antes de comenzar la intervención; fallo para probar etiología por VRS; inicio de VM por apnea; infección por VRS nosocomial; no obtener consentimiento informado; etc GI: ribavirina aerosolizada (n= 41): en las primeras 24 horas del inicio de la VM y durante 18 horas al día, por un máximo 7 d o hasta extubación GC: SF aerosolizado (n= 21): similar aplicación Co-intervenciones (sedación, parálisis, albuterol aerosolizado, corticoides, antibióticos) aplicadas en ambos grupos en proporción similar</p>	<p>Medida principal: - Duración de la VM; riesgo GC: 126,28 hs (DE: 78,72) Medidas secundarias: - Duración de estancia en UCI; riesgo GC: 161,45 hs (DE: 86,06) - Duración del oxigenoterapia para mantener Sat O2 ≥93%; riesgo GC: 208,20 hs (DE: 87,89) - Duración de la hospitalización; riesgo GC: 294,95 hs (DE: 24,40)</p>	<p>Duración de la ventilación mecánica: -Ribavirina vs SF: 102,16 hs (DE: 65,26) vs 126,28 hs (DE: 78,72); p=0,31 Duración de estancia en UCI. -Ribavirina vs SF: 140,20 hs (DE: 80,87) vs 161,45 hs (DE: 86,06); p=0,42 Duración del oxigenoterapia para mantener Sat O2 ≥93%: -Ribavirina vs SF: 185,24 hs (DE: 102,94) vs 208,20 hs (DE: 87,89); p=0,44 Duración de la hospitalización: -Ribavirina vs SF: 255,85 hs (DE: 24,93) vs 294,95 hs (DE: 124,40); p= 0,32</p>	<p>Limtaciones: - Aunque hubo más casos de prematuros con DBP en el GI que en el GC, no invalida la correcta validez científica del ECA Efectos adversos: un paciente del GI presentó síndrome de distres respiratorio y un paciente del GC, neumonia lobal derecha por stafilococo aureus Importancia clínica: no se pudo constatar el beneficio del tratamiento con ribavirina en pacientes con BA VRS grave que precisan ventilación mecánica Conflicto de intereses: no consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
1999 Jefferson ³⁷⁴ USA	ECA 3/5 (a,c,d)	Emplazamiento: cuidados intensivos CI: infección por VRS+ (neumonía o BA) ingresados en UCI con VM CE: no consta G1: ribavirina a dosis regular (n= 8): 20 mg/ml durante 18 hs G2: ribavirina a dosis alta y corta duración (n= 5): 60 mg/ml durante 2 hs y tres veces al día	Medidas de efecto: - Mecanismos de sistema respiratorio: constante de tiempo respiratorio, resistencia pulmonar, distensibilidad pulmonar	Ningún dato significativo entre ambos grupos	Limitaciones: - Muestra pequeña, y no cálculo del tamaño muestral - No adecuada aleatorización Efectos adversos: no constan Importancia clínica: el uso de ribavirina durante la VM no empeora los parámetros del sistema respiratorio Conflicto de intereses: no constan
1999 Rodriguez ³⁷⁵ USA	ECA o estudio de cohortes longitudinal ??? 4/5 (a,b,c,e)	Emplazamiento: hospital CI: 1 y 33 meses con ITRI por VRS que precisaron ingreso por 3 o más días. Se incluyeron niños con patología pulmonar crónica y prematuros CE: cardiopatía congénita GI: ribavirina (n= 25): GC: placebo (n= 17):	Seguimiento durante 7 años: en los primeros 3 años valoración en otoño y primavera; en 4º y 5º año, una vez al año; entre 5º y 7º año realización de pruebas de función pulmonar Medidas principales: - Número de procesos respiratorios, hiperreactividad bronquial y neumonía, en los primeros 3 años de seguimiento y hasta los 6 años de seguimiento. Riesgo GC: tasa media 22,3 en los primeros 3 años y 22,1 hasta los 6 años - Pruebas de función pulmonar entre el 5º y 7º año de seguimiento, según una puntuación (normal o leve/moderada o grave). Riesgo GC: 0/6 - Test de Metacolina Se hizo ponderación de las 2 últimas variables según el grado de severidad	- En los primeros 3 años: más episodios de hiperreactividad bronquial, sibilancias y neumonía en GC (tasa media 22,3) que en GI (tasa media 15,8) (p=0,07). Hubo más episodios de neumonía en el GI (p=0,40) - Hasta los 6 años de seguimiento: la tasa media de episodios totales en el GC fue de 22 y en el GI de 16 (P=0,10) - Pruebas función pulmonar (completadas en 19 pacientes: 6 GC y 13 en GI): en el GC, 6 de 6 puntuación moderada/grave; en el GI, 6 de 13 puntuación moderada/grave y 7 de 13 puntuación normal o leve (p=0,0434) - Test de metacolina (completado en 12 pacientes: 5 en el GC y 7 en el GI: diferencia significativa a favor del grupo ribavirina, solo cuando se ponderó por la gravedad del proceso (Test de Kruskal-Wallis) (Chi cuadrado=) 4,38; p= 0,07) - Puntuación ponderada por la gravedad del proceso en 13 pacientes del GI y en 6 pacientes el GC: mostró una diferencia significativa a favor del GI (p=0,02) incluso tras corregir por asma (p=0,03)	Limitaciones: - Muestra pequeña - Pérdidas durante el seguimiento: 24% en el GI y 29% en el GC. Además, no se pudieron evaluar todas las variables en todos los casos que completaron el seguimiento, por distintas razones - En el GI hubo más casos de prematuros con DBP que en el GC Efectos adversos: no constan Importancia clínica: parece que a largo plazo existe un pequeño beneficio con el tratamiento con ribavirina, pero se necesitan estudios con muestras más grandes para confirmarlo Conflicto de intereses: financiado en parte por compañía farmacéutica

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
2001 Everard ³⁷⁶ Reino Unido	ECA 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: niños sanos, sin factores de riesgo para enfermedad grave por VRS, con diagnóstico clínico de BA moderada-grave, que fueron ingresados en las primera 12 horas de ir a urgencias.</p> <p>- El estado de infección por VRS, desconocido en el momento del ingreso</p> <p>CE: no constan</p> <p>GI: ribavirina aerosolizada (n= 21): durante 18 horas al día</p> <p>GC: SF aerosolizado (n= 19): similar aplicación</p>	<p>Seguimiento hasta un año después del alta hospitalaria (revisiones a las 6 semanas, 6 meses y 1 año)</p> <p>a) Durante la enfermedad aguda:</p> <p>Medida principal: -Cambio en la puntuación gravedad clínica (PGC) : escala de 1 (no síntomas) a 10 (VM); riesgo GC:-2,25</p> <p>Medidas secundarias: - Tiempo hasta poder ser dado de alta; riesgo GC: 3,36 días - Tiempo de necesidad de O2; riesgo GC: 1,92 días</p> <p>Estos resultados se ajustaron según edad, peso y sexo</p> <p>b) Durante el seguimiento :</p> <p>Medida principal: - Presencia de síntomas respiratorios y necesidad de atención médica; riesgo GC: 3 casos</p> <p>- Necesidad de medicación por dichos síntomas; riesgo GC: 9 casos</p> <p>Medidas secundarias: - Fechas de comienzo y resolución de los síntomas - Pruebas de función pulmonar, para valorar hiperreactividad bronquial</p>	<p>a) Durante la enfermedad aguda: no hubo diferencias significativas (resultados ajustados por edad, peso y sexo): Cambio en la PGC -Ribavirina vs SF: -2,11 vs - 2,25; diferencia de medias: 0,14 (-0,72 a 1,01)</p> <p>Tiempo hasta poder ser dado de alta: -Ribavirina vs SF: 4,94 vs 3,36 días; diferencia de medias 1,58 (-0,19 a 3,35)</p> <p>Tiempo de necesidad de O2: -Ribavirina vs SF: 2,72 vs 1,92 días; diferencia de medias: 0,80 (-0,73 a 2,32)</p> <p>b) Durante el seguimiento: que completaron 35 pacientes, no hubo diferencias significativas</p> <p>Presencia de síntomas respiratorios y necesidad de atención médica. -Ribavirina vs SF: 2 vs 3 casos</p> <p>Necesidad de medicación por dichos síntomas: -Ribavirina vs SF: 7 vs 9 casos</p> <p>La valoración de la hiperreactividad bronquial durante todo el seguimiento se completó solo en 23 pacientes: aumento en 3 de los 11 pacientes del GI y en 1 de los 12 pacientes del GC</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muestra pequeña. - Aunque no se conocía el estado de infección por VRS a la inclusión en el estudio, fueron positivos 38 de los 40 casos incluidos (GI= 20; GC= 18) - En el seguimiento, para la valoración de la hiperreactividad bronquial, hubo más del 20% de pérdidas <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: no se puede demostrar evidencia de beneficios del tratamiento con ribavirina en niño sanos con BA moderada-grave, ni a corto ni a largo plazo</p> <p>Conflicto de intereses: no consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
2001 Sánchez ³⁷⁷ USA	Estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico (2 centros) 2/5 (a,c)	Emplazamiento: cuidados intensivos CI: prematuros con BA VRS+ que pasaron de UCIN a la UCIP para VM por apnea o fallo respiratorio CE: cardiopatía congénita que precisaron ingreso en UCI y VM GI: ribavirina aerosollizada (n= 21): durante 16 horas , comenzando en los primeros 2,9±1,2 días del comienzo de síntomas y durante las primeras 4 horas del inicio de VM. Duración del tratamiento 3 días GC: no ribavirina (n=20) Cointervención en las dos cohortes: tratamiento con salbutamol	Medidas de efecto: - Gravedad de la enfermedad por la Puntuación Pediátrica de Riesgo de Mortalidad (PRISM); riesgo GC: 6 (DE: 3,2) -Duración de VM; riesgo GC: 6,9 días (DE: 4,2) -Duración estancia en UCI; riesgo GC: 7,7 días (DE: 4) -Duración estancia en el hospital; riesgo GC:12,3 días (DE: 6,4) -Mortalidad; riesgo GC: 2/20	PRISM: -Ribavirina vs SF: 6,14 (DE: 2,9) vs 6,0 (DE: 3,2); p= ns Duración VM: -Ribavirina vs SF: 5,3 (DE: 2,9) vs 6,9 (DE: 4,2) días; p= ns Días estancia en UCI: -Ribavirina vs SF: 7,1 (DE: 4,3) vs 7,7 (DE: 4,0); p= ns Días estancia en hospital: -Ribavirina vs SF: 10,3 (DE: 4,4) vs 12,3 (DE: 6,4); p= ns Mortalidad: -Ribavirina vs SF: 0/21 vs 2/20 (Fisher exact test p= 0,23)	Limtaciones: - Las propias de un estudio retrospectivo - No se especifica medición ciega de las variables - Cada cohorte se estudió en un centro diferente, por lo que los resultados pueden estar sesgados por otros factores propios de cada centro que no se valoran Efectos adversos: neumotórax en 4 casos de la cohorte de no intervención, en dos de ellos después de que se incluyeran en el estudio. Las dos muertes fueron en casos de neumotorax, uno de ellos antes de que se iniciara el tratamiento Importancia clínica: : el tratamiento con ribavirina no parece disminuir la morbilidad ni la mortalidad en lactantes de alto riesgo con BA por VRS Conflicto de intereses: financiado en parte por la industria farmacéutica

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
2002 Edell ³⁷⁸ USA	Estudio de cohortes prospectivo 4/5 (a,c,d,e)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: niños sanos < 6 meses que precisaron ingreso con el diagnóstico clínico de BA grave por VRS</p> <p>CE: presencia de síntomas de ITRS o ITRI más de 5 días antes del ingreso, prematuros, patología previa cardiopulmonar, neurológica, inmunodeficiencias o historia previa de BA por VRS. Niños con padres con antecedentes de asma o atopía</p> <p>GI: ribavirina aerosolizada (N= 24): durante 3 días</p> <p>GC: tratamiento conservador (n= 21): oxígeno para mantener saturación >92%, fluidoterapia IV para una adecuada hidratación, salbutamol nebulizado cada 3-4 horas, corticoides IV durante 3 días y ranitidina</p>	<p>Seguimiento de 18 meses, cubriendo dos temporadas de BA</p> <p>Medidas principales: - Incidencia y gravedad de ITRI con hiperreactividad bronquial; riesgo GC: 6,4±4,2 episodios/paciente/año -Reducción de la hospitalización en los episodios de ITRI; riesgo GC: 90/100 pacientes/año</p> <p>Medida secundaria: -Incidencia de ITRS e ITRI sin hiperreactividad bronquial, otitis media aguda, episodios de BA VRS de repetición</p>	<p>Episodios de ITRI con hiperreactividad bronquial: -Ribavirina vs conservador: 2,7 (DE: 2,3) vs 6,4 (DE:4,2) episodios /paciente/año; p<0,05 Gravedad de los episodios: -Ribavirina vs conservador: 0.08 vs 1,09 episodios de gravedad moderada-grave/paciente/año; p<0,05 Hospitalización: -Ribavirina vs conservador: 25 vs 90 días de hospitalización/100 pacientes/año; p<0,05 Incidencia de otitis media superior en el GI Incidencia menor de ITRS e ITRI sin hiperreactividad bronquial, así como de BA VRS de repetición en el GI</p>	<p>Limitaciones: - Muestra pequeña - No consta cegamiento de los investigadores ni de los pacientes durante el seguimiento - No se especifica si las intervenciones descritas en el GC, principalmente las terapéuticas (salbutamol y corticoides) también se aplicaron en el GI</p> <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: la ribavirina administrada precozmente reduce la incidencia y la gravedad de episodios posteriores de ITRI con hiperreactividad bronquial en pacientes con BLQ grave por VRS</p> <p>Conflicto de intereses: no consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
2002 Khoshoo ³⁷⁸ USA	Valoración crítica de algunos estudios seleccionados	<p>Revisión de los tratamientos disponibles para la infección respiratoria aguda por VRS: antivirales (ribavirina) corticoides (sistémicos, aerosolizados) cromoglicato, montelukast, prevención de aspiración. Todo ello de forma independiente</p> <p>Revisión de 2 estudios retrospectivos, y 2 prospectivos. Además revisión de los resúmenes de otros estudios relacionados, así como estudios que están en proceso</p>	<p>Valorar el efecto de los antivirales (ribavirina) en la morbilidad a largo plazo después de un proceso de BA por VRS</p>	<p>-Estudios retrospectivos:</p> <p>1) seguimiento entre 5 y 8 años tras BA por VRS: no diferencia en la función pulmonar ni en incidencia de episodios de hiperreactividad bronquial entre el GC y el GI con ribavirina. Si hay menos bronquitis en el GI</p> <p>2) estudio en niños sanos con BA VRS grave que precisó hospitalización: significativa reducción de procesos de hiperreactividad bronquial en el grupo de tratamiento, durante el seguimiento de 1 año</p> <p>-Estudios prospectivos:</p> <p>1) valoración de función pulmonar e incidencia de IRTI después de un episodio de BA por VRS en niños que estuvieron ingresados; seguimiento 4-6 años. No encontraron diferencias entre el GI y el GC. Lo explican porque ribavirina no se dio precozmente en la BA, lo que parece disminuye su eficacia</p> <p>2) en seguimiento a largo plazo de pacientes con BA por VRS: ningún paciente del GI tuvo un empeoramiento de la función pulmonar moderado o grave, y en el GC si lo hubo en aproximadamente la mitad de los casos</p> <p>-Estudios revisados por sus resúmenes: el tratamiento de la BA por VRS con ribavirina reduce la morbilidad respiratoria y mejora la función pulmonar en seguimiento a largo plazo</p> <p>- Estudios en proceso: en un estudio prospectivo, diseñado evitando los fallos metodológicos de los previos, en los que se trataba al GC con medidas conservadoras y a GI con esto más ribavirina. Tras 1 año de seguimiento disminuyó la morbilidad respiratoria en GI, quizá más consecuencia de las cointervenciones que de la ribavirina</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se especifica criterios de búsqueda y selección de los estudios revisados. - Los estudios revisados, tienen importantes limitaciones metodológicas, que reducen su validez y que los autores de la valoración crítica exponen <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: no se puede hacer ninguna conclusión. Solo se trata de una exposición de resultados de algunos estudios seleccionados y sin ningún criterio</p> <p>Conflicto de intereses: no consta</p>

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
Intervención: Ribavirina aerosolizada vs placebo					
2007 Chavez-Bueno ³⁷⁹ USA	Estudio descriptivo retrospectivo	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: niños con infección por VRS, que hubieran recibido tratamiento con P vz IV y ribavirina aerosolizada ,</p> <p>Muestra poblacional: se incluyeron pacientes con inmunodeficiencias, cardiopatías congénitas, prematuros, tumores SNC; cancer hematológico, con transplante de médula ósea, y otras patologías crónicas y agudas</p> <p>CE: no se especifican</p> <p>Intervención: P vz , una dosis IV /n= 31). Además en 25 niños se administró también ribavirina (en 22 pacientes aerosolizada, en 2 pacientes IV y en un paciente por ambas vías)</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tipo y duración de síntomas antes del diagnóstico de la infección por VRS -Presencia de hipoxemia o insuficiencia respiratoria antes de P vz -Necesidad de ingreso en UCI y duración -Duración de la VM -Duración de hospitalización -Estado al alta 	<ul style="list-style-type: none"> - en un 58% los síntomas fueron respiratorios con fiebre; en un 26% fueron síntomas respiratorios sin fiebre; otros motivos para el ingreso: fallo cardiaco, fallo hepático, anemia e ingreso para procedimiento electivos (TMO, reparación de atresia esofágica) 18 pacientes (58%) , tuvieron síntomas de ITRI; de estos 17 tuvieron hipoxia, al ingreso; de estos, 13 pacientes precisaron oxigenoterapia , 4 de ellos fueron intubados Otros 4 pacientes desarrollaron hipoxia a los 5 días de diagnóstico de infección por VRS: dos de ellos precisaron ingreso en UCI y uno de estos fue intubado Estancia en el hospital fue de 2-56 días con media de 9 días. La duración de la hospitalización, después de diagnóstico de VRS en los pacientes que tuvieron hipoxia pero que no precisaron intubación fue de 10,6 días de media 0 pacientes precisaron ingreso en UCI, con un duración de estancia de 1-27 días con media de 9 días 2 pacientes que eran inmunodeprimidos fallecieron, lo que supone un 6,4 % (riesgo basal de mortalidad en su misma categoría de 11,1%) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Las propias de un estudio retrospectivo descriptivo - Muestra pequeña - Los resultados se dan de forma conjunta, por lo que no se puede saber hasta que punto son por el P vz o por la ribavirina - Gran heterogeneidad en la población descrita: diferente riesgo basal por la patología de base, los cuadros respiratorios que presentan los pacientes son variados, las intervenciones (P vz y ribavirina) fueron diferentes, (tanto en dosis, como en vías de administración), hay casi el doble de niños que de niñas y no se hace análisis por subgrupos, teniendo en cuenta todas estas variables <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: : los autores concluyen que no se puede establecer el papel de P vz (ni de la ribavirina, como cointervención) en el tratamiento de las infecciones por VRS en pacientes de alto riesgo. Además, dadas las importantes limitaciones metodológicas, los resultados pierden validez</p> <p>Conflicto de intereses: no consta</p>

Revisión sistemática sobre RIBAVIRINA

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
1996 Randolph ³⁸⁰ USA y Canadá	RS con MA de ECA (3/5) (a,d,e)	Búsqueda: MEDLINE, lista de referencias de los artículos seleccionados y contacto con expertos para ECA no publicados que comparen ribavirina aerosolizada con placebo (suero salino o agua aerosolizados) en niños que tuvieron ITRI por VRS Estudios: 8 ECA	Medidas principales: - Mortalidad - Insuficiencia respiratoria Medidas secundarias: - Tiempo de hospitalización - Necesidad de VM - Necesidad de O2 - Mejoría en la gravedad de la enfermedad, según parámetros clínicos: FR, sibilancias, fiebre o signos de IVRA - Función pulmonar	- Disminución de la tasa de mortalidad en el GI, no fue estadísticamente significativa. RR= 0,42 (0,13 a 1,44) - El descenso en el riesgo de insuficiencia respiratoria en el GI, no fue estadísticamente significativo. RR= 0,42 (0,16 a 1,34) - En dos estudios con pacientes con VM se valoró el tiempo de hospitalización, tiempo de VM y dependencia de O2, siendo la reducción significativa para el GI en uno de ellos - La mejoría en la gravedad de la enfermedad se valoró en 5 estudios con pacientes sin VM y tampoco fue significativa para el GI - La valoración subjetiva de la mejoría en la gravedad de la enfermedad fue significativa en 5 estudios. La diferencia en la mejoría en la gravedad desde el inicio de la enfermedad hasta el final de tratamiento fue entre 11% y el 37,5%, siendo estadísticamente significativa - La mejoría en la oxigenación fue valorada en 6 estudios: en no intubados la mejoría fue de 1,5 y 4% (medido por pulsioxímetro); en intubados la mejoría no fue estadísticamente significativa - La función pulmonar fue medida en un estudio: en el día 7 después del tratamiento la distensibilidad aumentó en un 30% en el GC y 210% en el GI	Limitaciones: - Se dejaron sin revisar bases de datos importantes - Los 8 estudios se describen como doble ciego, pero en 5 el cegamiento parece dudoso - Hay una gran variabilidad en las características de la población entre los estudios Efectos adversos: no Importancia clínica: no se pudo evidenciar beneficios del tratamiento con ribavirina en niños con ITRI por VRS Consistencia: debido a las limitaciones expuestas no se puede sacar conclusiones razonables. Serían necesarios estudios de suficiente validez metodológica y más amplios, para concluir que la ribavirina no es beneficiosa Conflicto de intereses: no consta

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
2007 Ventre ³⁸¹	RS 5/5 (a,b,c,d,e)	Búsqueda: Cochrane, DARE, NHS Econocmic Evaluation Database y EMBASE de ECA que comparaban ribavirina aerosolizada con placebo en lactantes y niños con IRI por VRS Estudios: 11 ECA	Medidas de efecto: a) del proceso agudo: -Mortalidad -Íncidencia de insuficiencia respiratoria -Tiempo de hospitalización -Dependencia de VM y O2 -Gravedad de la enfermedad en pacientes sin VM -Mejoría en la oxigenación -Función pulmonar b) del seguimiento: -Incidencia de recurrencia de síntomas respiratorios -Estado de oxigenación -Función pulmonar -Recurrencia de sibilancias en infecciones virales	a) En el proceso agudo: - Mortalidad (4 ECA, n= 158): GI 5,8% vs GC 9,7%; OR: 0,58 (0,18 a 1,85); p= ns - Insuficiencia respiratoria/fallo de tratamiento (3 ECA, n= 116): GI: 7,1% vs GC: 18,3%; OR 0,37 (0,12 a 1,18) - Tiempo de hospitalización (3 ECA, n= 104); la diferencia de medias en GI fue de 1,9 (-4,6 a 0,9) días menos - Tiempo de VM (3 ECA, n=104), la diferencia de medias en días en GI fue de 1,8 (-3,4 a -0,2) días menos - Tiempo de O2 (3 ECA, n= 104), la diferencia de medias en GI fue de 1,87 (-2,83 a 0,67) días menos - Tasa de mejoría en la gravedad del proceso en pacientes sin VM (6 ECA): no diferencias significativas al valorar la tasa de signos y síntomas respiratorios; sólo en un estudio el tiempo fue significativamente menor en GI - Valoración subjetiva de mejoría global en la gravedad de la enfermedad, fue significativa en 5 estudios para el GI - En pacientes no intubados , la SatO2 cambió desde el comienzo del proceso al final del tratamiento entre 1,5 y 4% - La función pulmonar fue medida en un estudio: en el día 7 después del tratamiento la distensibilidad aumentó en un 30% en el GC y 210% en el GI. No se observaron diferencias en la resistencia pulmonar entre grupos. En otro estudio con pacientes tratados con ribavirina durante la VM, se observó una mejoría significativa en la resistencia aérea después de las dosis de ribavirina b) Durante el seguimiento: -En la valoración del estado de oxigenación no se obtuvieron diferencias significativas (no mucha validez, ya que no se especifica si se hizo la medición con o sin suplemento de O2) -No diferencias estadísticamente significativas en la función pulmonar, ni en la incidencia de procesos con hiperreactividad bronquial	Limitaciones: no Efectos adversos: un caso de eritema palpebral que desapareció a pesar de continuar con el tratamiento de la ribavirina Importancia clínica: no existe suficiente evidencia para concluir que la ribavirina es eficaz en el tratamiento de la BA por VRS. Se necesitan ECA con muestras más grandes Consistencia: la validez del estudio. Su conclusión coincide con otros estudios y revisiones, aunque de menos rigor Conflicto de intereses: no

Revisión no sistemática sobre RIBAVIRINA

Autor Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo grupo control	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Importancia Clínica, Conflictos)
RIBAVIRINA					
2002 Khoshoo ³⁸² USA	Valoración crítica de algunos estudios seleccionados	Revisión de los tratamientos disponibles para la infección respiratoria aguda por VRS: antivirales (ribavirina) corticoides (sistémicos, aerosolizados) cromoglicato, montelukast, prevención de aspiración. Todo ello de forma independiente Revisión de 2 estudios retrospectivos, y 2 prospectivos. Además revisión de los resúmenes de otros estudios relacionados, así como estudios que están en proceso	Valorar el efecto de los antivirales (ribavirina) en la morbilidad a largo plazo después de un proceso de BA por VRS	<p>-Estudios retrospectivos:</p> <p>1) seguimiento entre 5 y 8 años tras BA por VRS: no diferencia en la función pulmonar ni en incidencia de episodios de hiperreactividad bronquial entre el GC y el GI con ribavirina. Si hay menos bronquitis en el GI</p> <p>2) estudio en niños sanos con BA VRS grave que precisó hospitalización: significativa reducción de procesos de hiperreactividad bronquial en el grupo de tratamiento, durante el seguimiento de 1 año</p> <p>-Estudios prospectivos:</p> <p>1) valoración de función pulmonar e incidencia de IRTI después de un episodio de BA por VRS en niños que estuvieron ingresados; seguimiento 4-6 años. No encontraron diferencias entre el GI y el GC. Lo explican porque ribavirina no se dio precozmente en la BA, lo que parece disminuye su eficacia</p> <p>2) en seguimiento a largo plazo de pacientes con BA por VRS: ningún paciente del GI tuvo un empeoramiento de la función pulmonar moderado o grave, y en el GC si lo hubo en aproximadamente la mitad de los casos</p> <p>-Estudios revisados por sus resúmenes: el tratamiento de la BA por VRS con ribavirina reduce la morbilidad respiratoria y mejora la función pulmonar en seguimiento a largo plazo</p> <p>- Estudios en proceso: en un estudio prospectivo, diseñado evitando los fallos metodológicos de los previos, en los que se trataba al GC con medidas conservadoras y a GI con esto más ribavirina. Tras 1 año de seguimiento disminuyó la morbilidad respiratoria en GI, quizá más consecuencia de las cointervenciones que de la ribavirina</p>	<p>Limitaciones:</p> <p>No se especifica criterios de búsqueda y selección de los estudios revisados.</p> <p>Los estudios revisados, tienen importantes limitaciones metodológicas, que reducen su validez y que los autores de la valoración crítica exponen</p> <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: no se puede hacer ninguna conclusión. Solo se trata de una exposición de resultados de algunos estudios seleccionados y sin ningún criterio</p> <p>Conflicto de intereses: no consta</p>

Tablas de evidencia de tratamiento: SALBUTAMOL

a) SALBUTAMOL NEBULIZADO

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado vs broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio, placebo con SSF o no tratamiento					
Schuh ³⁸³ 1990 Canadá	ECA 3/5 (b,c,d)	<p>Emplazamiento: urgencias</p> <p>CI: 6 sem-24 meses con criterios clínicos de BA</p> <p>CE: prematuridad, antec. de ventilación mecánica, hª previa de ITRI, sibilancias o tto broncodilatador, hª sugestiva de aspiración crónica o enf cardíaca, inicio del episodio actual ≥ 2 semanas antes de consultar en urgencias</p> <p>GI: salbutamol nebulizado (n= 21): 0,15mg/kg/dosis, 3 dosis separadas por 1 hora cada una</p> <p>GC: SF nebulizado (N= 19): 2 dosis de SF seguido de una tercera dosis de salbutamol a 0,15 mg/kg, separadas por 1 h cada una</p> <p>Muestra: 47,5% con hª familiar de atopia; 52,5%: VRS+; 42,5%)< 6 meses</p>	<p>Mediciones se efectuaron a los 0, 60 y 120 min (final de la 2ª dosis):</p> <p>Medidas de efecto:</p> <p>- FR; riesgo GC: 56,4; DE: 3</p> <p>- Puntuación clínica de síntomas que valoraba tiraje (máximo 3 puntos; riesgo GC: 1,6, DE: 0,1) y sibilancias (máximo 3 puntos; riesgo GC: 1,6, DE: 0,1). Puntuación máxima: 6 puntos.</p> <p>- SatO2; riesgo GC: 96,4%; DE: 0,5</p> <p>- FC; riesgo GC: 155,4 lpm; DE: 4,1</p> <p>-Porcentaje ingresos (la decisión la tomaba un médico de urgencias que no participaba en el estudio)</p> <p>Análisis subgrupos:</p> <p>-Edad (< 6 meses)</p> <p>-Dermatitis atópica</p>	<p>FR (medido como % descenso desde valor basal después de 2 dosis):</p> <p>-Salbutamol vs control: 19,6% (DE: 3,4%) vs 8% (DE: 3%); p= 0,015;</p> <p>*RAR: 11,6% y *NNT: 8,6</p> <p>Puntuación clínica tiraje (medido como descenso en la puntuación desde el valor basal después de 2 dosis):</p> <p>-Salbutamol vs control: 0,86 (DE: 0,1) vs 0,37 (DE: 0,1); p= 0,007</p> <p>Puntuación clínica sibilancias (medido como descenso en la puntuación desde el valor basal después de 2 dosis):</p> <p>-Salbutamol vs control: 0,67 (DE: 0,1) vs 0,47 (DE: 0,2); ns</p> <p>SatO2 a los 120 min: incremento de 0,76% en GI vs descenso 0,79% en GC; p= 0,015</p> <p>FC a los 120 min: aumento de 7,8 lpm en GI vs descenso de 6,8 lpm en GC; p= 0,003</p> <p>Porcentaje ingresos:</p> <p>-Salbutamol vs control: 4 vs 1;</p> <p>IAR: 13,8% (-5,8 a 33,4%)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La población de estudio y la intervención están bien definidas; pero la variable de respuesta principal es confusa (parece ser el porcentaje de descenso de IFR, pero no se establece qué disminución considera clínicamente importante) • Difícil interpretar el cálculo del tamaño muestral • No análisis multivariable para corregir desequilibrios entre grupos, aunque éstos eran muy similares y probablemente dicho análisis no hubiera modificado los resultados • Se hace un análisis de subgrupos por edad diseñado a priori (< 6 meses), pero en cálculo del tamaño muestral no tiene en cuenta este hecho. • No se describe cuantos observadores midieron la puntuación clínica y la FR y, en caso de ser más de uno, no se informa de la concordancia entre ellos <p>Efectos adversos: aumento significativo de la FC en GI</p> <p>Importancia clínica: estudio bien diseñado cuya limitación radica sobre todo en la indefinición respecto a qué % de mejora de la FR se considera clínicamente importante. Las diferencia entre grupos inducen a concluir un moderado efecto del salbutamol que, aunque estadísticamente significativo, parece de escasa importancia clínica (además el porcentaje de ingresos es superior en el GI)</p> <p>Conflictos de interés: no constan</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado vs broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio, placebo con SSF o no tratamiento					
Ho ³⁸⁴ 1991 Australia	ECA diseño cruzado 3/5 (b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: hallazgos clínicos de hiperinsuflación con sibilancias y crepitantes en auscultación, aislamiento VRS+</p> <p>CE: antecedentes de enfermedad respiratoria previa, niño gravemente enfermo, enfermedades crónicas</p> <p>GI: salbutamol nebulizado (n= 11): 2,5 mg/2 ml</p> <p>GC: SF nebulizado (n= 8): 2 ml</p> <p>Recibieron el tto alternativamente (diseño cruzado): 1ª nebulización (salbutamol o SF) y a los 30 min 2ª nebulización (al revés).</p> <p>Edad media 3 meses, (intervalo: 3 semanas a 6 meses)</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <p>- SatO2 a los 10 y 30 min de la 1ª nebulización</p> <p>- SatO2 a los 10 y 30 min de la 2ª nebulización</p> <p>Riesgo GC de SatO2 en pacientes que recibieron placebo en primera fase:</p> <p>Basal (antes de 1ª nebulización): 97,2%; durante nebulización (10 min): 96,8%; 5 min después nebulización: 96,3%; 10 min después: 97,6%; 15 min después: 97,5%; 20 min después (30 min desde el inicio de la intervención): 97,5%</p>	<p>SatO2 en pacientes que recibieron salbutamol en 1ª fase:</p> <p>-Salbutamol vs control: basal (antes de 1ª nebulización): 96,4% (p < 0,05); durante nebulización (10 min): 96,4% (p < 0,05); 5 min después nebulización: 95% (p < 0,05); 10 min después: 95% (p < 0,05); 15 min después: 95,3% (p < 0,05); 20 min después (30 min desde el inicio de la intervención): 95,4% (p < 0,05)</p> <p>SatO2 durante 2ª fase del estudio: no dif significativas entre grupos (p >0,05)</p> <p>-SatO2 en 11 niños que recibieron primero salbutamol y ahora SF: durante nebulización (10 min): 96,1%; 5 min después nebulización: 96,2%; 10 min después: 96,5%; 15 min después: 96,4%; 20 min después (30 min desde el inicio de la intervención): 96,8%</p> <p>-SatO2 en 8 niños que recibieron primero SF y ahora salbutamol: durante nebulización (10 min): 97,4%; 5 min después nebulización: 97%; 10 min después: 95,9%; 15 min después: 95,6%; 20 min después (30 min desde el inicio de la intervención): 95,9%</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Muestra insuficientemente descrita en cuanto a sus CI Ausencia de cálculo del tamaño muestral a priori. No se describe qué cambio en la SatO2 se considera como clínicamente relevante Aleatorización descompensada en cuanto al nº de sujetos en cada brazo, 11 frente a 8 (aunque luego cada uno se comparara consigo mismo) No se describe ni el método de aleatorización, ni si existió ocultamiento de la misma No queda clara la duración del "periodo de lavado" entre ambas fases (se deduce por los datos que no hubo: una vez determinada la SatO2 a los 30 min se inició la segunda fase del ECA <p>Efectos adversos: no cuentan</p> <p>Importancia clínica: las conclusiones que los autores sostienen (se desaconseja el uso de salbutamol nebulizado debido a la disminución de la SatO2) no se derivan de sus resultados. Aunque existen diferencias significativas en la primera fase, la SatO2 de los niños tratados con salbutamol fue superior en todo momento a 95%. De este estudio no puede derivarse evidencia a favor ni en contra del efecto del salbutamol sobre la SatO2. No se estudiaron otras variables de interés (duración del ingreso, puntuación clínica)</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado vs broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio, placebo con SSF o no tratamiento					
Klassen ²⁰⁵ 1991 Canadá	ECA 3/5 (a,b,d)	<p>Emplazamiento: urgencias</p> <p>CI: < 24 meses, sibilancias en el momento de la exploración y persistencia de las mismas 5 min después, puntuación > 3 en puntuación RDAI (lpuntuación máxima RDAI son 17 puntos)</p> <p>CE: uso de broncodilatadores, antecedentes personales de enfermedad crónica, enfermedad respiratoria grave (FC > 200 lpm, taquipnea > 80 rpm, RDAI > 15 o letargia profunda)</p> <p>GI: salbutamol nebulizado (n= 42): 0,02 ml/kg de solución de salbutamol al 5% + 2 ml de SF; dos dosis, a los 0 y 30 min</p> <p>GC:: SF nebulizado (n= 41): 0,02 ml/kg de SF 9% + 2 ml de SF (similar pauta)</p> <p>Todos recibieron, de forma no ciega, una tercera dosis de 0,02 ml/kg de salbutamol al 5% + 2 ml de SF</p>	<p>Medidas primarias:</p> <p>-Variable cuantitativa: puntuación en RDAI a los 30 y 60 min; riesgo GC: 7,75 a los 30 min y de 6,25 a los 60 min (el valor inicial antes de la intervención fue de 8 puntos)</p> <p>-Variable cualitativa: pacientes en el que se produce una disminución de ≥ 3 en puntuación clínica RDAI a los 30 y 60 min; riesgo GC: 26,8% presentaron una mejoría ≥ 3 puntos en el RDAI a los 60 min</p> <p>Medidas secundarias:</p> <p>-Porcentaje de ingresos</p> <p>-FC, FR, SatO2 a los 30 y 60 min</p>	<p>Puntuación RDAI 30 min:</p> <p>-Salbutamol vs control: 6 puntos vs 7,75 puntos; p = 0,04</p> <p>Puntuación RDAI 60 min:</p> <p>-Salbutamol vs control: 5 puntos vs 6,25; P = 0,12</p> <p>Variable de resultado principal dicotómico a los 60 min (pacientes con disminución ≥ 3 puntos en el score): RR: 1,5 (1,06 a 2,22); p= 0,03</p> <p>Porcentaje ingresos:</p> <p>-Salbutamol vs control: 31% vs 26%; RR: 1,15 (0,59 a 2,27); IAR: 4,1% (-15,4% a 22,6%)</p> <p>FC:</p> <p>-Salbutamol vs control: FC 30 min: 153 vs 150 lpm (p = 0,62) y FC 60 min: 159 vs 151 lpm (p = 0,03)</p> <p>FR:</p> <p>-Salbutamol vs control: FR 30 min: 51 vs 52 rpm (p = 0,62) y FR 60 min: 50 vs 50 rpm (p = 0,88)</p> <p>SatO2:</p> <p>-Salbutamol vs control: a 130 min: 95 vs 95% (p = 0,6) y a 60 min: 95 vs 95 (p = 0,74)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Error llamativo en la valoración cualitativa de la variable de resultado principal: se refiere que "50 niños que recibieron salbutamol no alcanzaron un descenso de 3 puntos en RDAI a los 60 min" cuando ese grupo sólo estuvo formado por 42 niños; no se ofrecen los resultados cualitativos a los 30' • Ausencia de análisis multivariable para controlar desajustes de aleatorización • En el cálculo del tamaño muestral se considera como clínicamente importante una mejoría del 35% en el número de sujetos que presentaron una disminución ≥ 3 puntos en RDAI; La variable de resultado principal sólo muestra una diferencia entre grupos de 1,75 puntos a los 30 min y de 1,25 a los 60 min • Debido al error de escritura comentado previamente no es posible comprobar la certeza del RR a los 60 min • Insuficiente descripción de cómo se midió el RDAI. Un investigador evaluó el 84% de los pacientes y otro el 41%; aunque la concordancia, cuando pudo estimarse, fue k ponderado = 0,9 <p>Efectos adversos: aumento significativo de la FC en GI a los 60 min de dudosa relevancia clínica</p> <p>Importancia clínica: el salbutamol nebulizado en urgencias produce, a los 30 min, un descenso estadísticamente significativo en el RDAI, clínicamente irrelevante (< 3 puntos en comparación con GC). No existieron diferencias significativas en porcentaje de ingresos.</p> <p>Conflictos de interés: no existen. Financiación: becas ministerio de salud de Ontario (Canadá)</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado vs broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio, placebo con SSF o no tratamiento					
Sly ³⁸⁵ 1991 Australia	ECA 1/5 (d)	Emplazamiento: hospital CI: < 6m en fase de recuperación de una BA, clínicamente estables y sin necesidad de O2 suplementario CE: no constan GI: salbutamol nebulizado (n= 11): 5 mg en SF, sólo 1 dosis GC: SF nebulizado (n= 11): similar pauta	Medida del efecto: - Flujo máximo en la capacidad residual funcional (FM _{CRF}). Se consideró como clínicamente importante un cambio del valor desde la basal de al menos 2 veces el coeficiente de variación (CV) de la medida de FM _{CRF} . Se midió a los 0, 5, 10 y 15 min de la intervención.	Los autores no aportan datos de los valores de los CV ni se realiza comparación entre grupos. Se compara el valor individual de cada niño consigo mismo, pero no se ofrecen resultados del valor de p (a pesar de decir que se empleó el análisis de la varianza de medidas repetidas). Media del valor de FM _{CRF} en cada grupo estimada a partir de los resultados del artículo: A los 0 min: -Salbutamol vs control: 65,63 mL/s vs 66,04 mL/s; ns* A los 15 min: -Salbutamol vs control: 74,72 mL/s vs 75,65 mL/s; ns* *no se especifica el valor de p	Limitaciones: <ul style="list-style-type: none"> • La variable de respuesta FM_{CRF} fue un resultado de función pulmonar medido bajo condiciones de sedación con hidrato de cloral, y otras maniobras necesarias para su registro que no se dan en la práctica diaria, lo que limita la validez externa • Ausencia de análisis estadístico que compare entre grupos los valores de FM_{CRF}. Sólo se ofrece, para cada niño, su propio valor antes y después de la intervención. Aunque los autores refieren que estudiaron el CV, en las tablas figura el valor de FM_{CRF} en mL/sg • No cálculo a priori del tamaño muestral ni descripción de la comparabilidad de ambos grupos después de la presunta aleatorización, la cual no se describe. Aunque en el resumen se describe el estudio como doble ciego, este hecho no consta ni se describe en la sección de material y métodos • La intervención está insuficientemente descrita Efectos adversos: no constan Importancia clínica: estudio con múltiples limitaciones ya reseñadas que dificultan extraer conclusiones sólidas sobre el efecto de salbutamol sobre el parámetro de función pulmonar medido Conflictos de interés: no consta.

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado vs broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio, placebo con SSF o no tratamiento					
Schweich ³⁸⁶ 1992 USA	ECA 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: urgencias CI: < 24 m y episodio de sibilancias CE: tto actual con simpaticomiméticos, enfermedad crónica cardíaca o pulmonar, otras enfermedades crónicas, fracaso respiratorio inminente GI: salbutamol nebulizado (n=13): 0,15 mg/kg en 3 ml de SF (dos veces, separadas por 30') GC: SF (n=12): 0,03 ml/kg en 3 ml de SF (similar pauta)	Medida principal: -Puntuación de síntomas que valoraba sibilancias (hasta 8 puntos; riesgo GC: 5,8, DE: 1,1) y retracciones (hasta 9 puntos; riesgo GC: 2,08; DE: 2). Puntuación máxima: 17 puntos; riesgo GC: 7,92; DE: 2,2 Medidas secundarias: -FC; riesgo GC: 92% -FR; riesgo GC: 147 lpm -SatO2; riesgo GC: 49 rpm	Reducción en puntuación clínica total: - Después 1ª dosis salbutamol vs SF: -1,54 (DE: 2,36) vs -1,58 (DE: 2,46); ns* - Después 2ª dosis salbutamol vs SF: -4,08 (DE: 2,91) vs -1,33 (DE: 2,38); p=0,017 FC: - Después 1ª dosis salbutamol vs SF: -14 vs -9; ns* - Después 2ª dosis salbutamol vs SF: -13 vs -15; ns* FR: - Después 1ª dosis salbutamol vs SF: -1,8 vs +2,9; ns* - Después 2ª dosis salbutamol vs SF: -1,4 vs -0,5; ns* SatO2: - Después 1ª dosis salbutamols vs SF: -3,5 vs +0,7; p=0,018 - Después 2ª dosis salbutamol vs SF: +2,4 vs -0,4; ns* *no se especifica el valor de p	Limitaciones: <ul style="list-style-type: none"> CI y CE poco precisos y vagos. Como CI se describe "sibilancias", sin precisar más. En los CE se hace referencia (sin definir) a otras enfermedades crónicas y a fracaso respiratorio inminente Ausencia de cálculo a priori del tamaño muestral (muestra pequeña). No se dice cual es la variable de resultado principal, aunque puede deducirse que es la puntuación de síntomas. No se indica qué reducción en la puntuación de síntomas se considera clínicamente importante. No análisis multivariable para corregir desequilibrios La medición de los síntomas fue realizado por 4 personas diferentes (no hubo doble evaluación de la puntuación clínica en cada niño por parte de dos investigadores con el correspondiente análisis de la concordancia) Efectos adversos: ligera disminución de la SatO2 en GI tras primera nebulización, de escasa relevancia clínica Importancia clínica: dudas acerca de las características de los pacientes incluidos y excluidos por la vaguedad de algunos de los criterios de selección. Aunque los niños tratados con salbutamol mejoraron en la escala de síntomas, no puede saberse si esa mejoría era clínicamente importante Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado vs broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio, placebo con SSF o no tratamiento					
Gadomski ³⁸⁷ 1994 USA	ECA 3/5 (a,c,d)	<p>Emplazamiento: mixto (urgencias de y atención primaria) CI: < 15 meses con primer episodio BA (sibilancias en ITRI aguda, fiebre y/o rinitis, y aumento esfuerzo respiratorio) CE: uso previo de broncodilatador, enf crónica cardio-respiratoria, enf. aguda que precisara UCI o VM, enf grave G11: salbutamol nebulizado (n=22/ 21)*, 0.15 mg/Kg/ dosis, 2 dosis separadas por 30 min Si niño ≤ 7 kg: 1 mg de salbutamol nebulizado GC1: SF nebulizado (n=23/18)*: 3 ml, 2 dosis separadas por 30 min G12: salbutamol oral (n=19/15)*: 0,15 mg/Kg/dosis, 1 sola dosis. Si niño ≤ 7 kg: 2,5 mg de salbutamol oral GC2: placebo oral (n=24/22)* *(aleatorizados/ fase seguimiento)</p>	<p>Medidas primarias: -FR, FC, SatO2 a los 0, 30 y 60 min -Puntuación clínica (puntuación máxima: 27) -Estado del niño (dormido, despierto, hambriento) Medidas secundarias: -Ingreso hospitalario (la decisión o no de hospitalizar se realizó después de finalizar el estudio)</p>	<p>-Media cambio de FR a los 30 y 60 min: G11: -11 (DE: 10) vs -11 (9); GC1: -5 (10) vs -6 (13); G12: -3 (8) vs -7 (14); GC2: -9 (11) vs -12 (13). No diferencia entre grupos -Media cambio de SatO2 a los 30 y 60 min: G11: -0,2 (2) vs + 0,1 (2); GC1: -0,3 (3) vs 0,1 (2); G12: 1,1 (2) vs 1 (3); GC2: 0,1 (3) vs 0,1 (2). No diferencia entre grupos -Media cambio de FC a los 30 y 60 min: G11: -2 (13) vs 2 (16); GC1: -6 (17) vs -4 (14); G12: 8 (27) vs 15 (16); GC2: -6 (15) vs -5 (18) ANOVA: 4,2, p=.008 -Ingreso hospitalario: G11:14,3% (3/21); GC1: 11,1 % (2/18); G12: 6,7 % (1/15); GC2: 18,2% (4/22). No diferencia entre grupos Concordancia puntuación clínica, tanto intra e inter-observadores: 77%</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escala clínica propia, aunque validada - No analiza por intención de tratar las pocas pérdidas o retiradas (en 3 casos hubo pérdida de la documentación clínica) - Escaso tamaño muestral para hacer cualquier subgrupo de tratamiento - Aunque se describe un método de aleatorización por bloques de 8 existe desequilibrio en tamaño de grupos que arroja dudas sobre el cumplimiento del criterio "b" - Parece claro que los investigadores conocían la vía de administración (nebulizado vs oral) - Ausencia de análisis multivariante para corregir desequilibrios entre grupos. No análisis por intención de tratar (criterio "e"). Los desequilibrios entre grupos, ya muy manifiestos en la muestra de 88 niños, seguramente se agravan al no analizarse 12 niños que se han perdido durante el seguimiento y de los que no constan resultados de las variables analizadas <p>Efectos Adversos: incremento significativo de FC en 15 latidos por minuto en el G12 a los 60 min; enrojecimiento de cara en 4 casos (3 en G11 y 1 en G12); hiperactividad (1 en G11 y 1 en G12); temblor (1 en G11 y 1 en GC2); tos (1 en GC1 y 1 en GC2)</p> <p>Importancia clínica: de calidad limitada, que constata la ausencia de diferencias entre las intervenciones analizadas para disminuir FR, SatO2 o % ingresos</p> <p>Conflictos de interés: financiado en parte por industria farmacéutica (Glaxo)</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado vs broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio, placebo con SSF o no tratamiento					
Gadmoski ³⁸⁸ 1994 Egipto	ECA 3/5 (a,c,d,)	<p>Emplazamiento: mixto (urgencias y atención primaria)</p> <p>CI: < 18 meses con BA ((sibilancias en ITRI aguda, fiebre y/o rinitis, y aumento esfuerzo respiratorio)</p> <p>CE: pacientes con enf. cardio-respiratorias, FC > 200 lpm, cianosis, letargia, depresión del sensorio o insuf respiratoria aguda o sepsis</p> <p>G11: salbutamol nebulizado (n= 32): 0,15 mg/l/kg dosis, 2 dosis separadas por 30 min</p> <p>GC1: SF nebulizado (n=32): nebulización durante 10-12 min con flujo de 4-6 l</p> <p>G12: salbutamol oral (n= 32): 1 dosis de 0,15 mg/Kg</p> <p>GC2: placebo oral (n=32)</p> <p>GA: grupo abierto (n= 41): compuesto por niños con sibilancias recurrentes o asma (edad: 3-24 meses):: 2-3 dosis de salbutamol nebulizado (0,15 mg/Kg/dosis)</p>	<p>Medidas primarias:</p> <p>-FR, FC, SatO2 a los 0, 30 y 60 min (tb a los 90 min en grupo abierto si dosis extra de salbutamol)</p> <p>-Puntuación clínica (puntuación máxima: 27)</p> <p>Medidas secundarias:</p> <p>-Rx tórax, hemocultivo, urocultivo</p>	<p>No hubo diferencias significativas en ninguna variable entre los cuatro grupos (ni examen complementario), a excepción de un aumento FC de 10 lpm en el G11 en comparación con una disminución de la FC de 8 lpm en el GC2; p=0.058</p> <p>Media cambio de FR.a los 30 min desde la basal:</p> <p>G11: -2 (DE: 10); GC1: -3 (8); G12: -2 (11); GC2: -4 (8); GA: -2 (11)</p> <p>A los 60 minutos, el grupo de sibilancias recurrentes (único no aleatorizado) fue el único que mejoró la puntuación clínica (8 vs 4 puntos en los otros cuatro grupos, análisis de varianza F = 5.6, p = 0,0003)</p> <p>En los pacientes con sibilancias recurrentes el salbutamol disminuyó a los 60 min significativamente la puntuación clínica (-7,6) y la FR(-6 rpm); p=0.001</p> <p>FC aumentó en G11 tanto a 30 min (aumento de 8 lpm; p = 0,018) como a 60 min (aumento de 11 lpm; p = 0,002) .</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>Hemocultivo positivo 2,8%, Rx Tórax: 22% normal, 18% infiltrado neumónico, infiltrado perihiliar 44%.</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Algunos pacientes (3-10%) habían recibido salbutamol y/o teofilina los días anteriores - Ausencia de ocultamiento de lista de aleatorización (serias dudas sobre el cumplimiento del criterio "b") - Dentro de cada vía de administración, los investigadores desconocían si el niño recibió salbutamol o placebo, si bien los investigadores conocían la vía de administración - Ausencia de análisis multivariante para corregir desequilibrios en la distribución de variables entre grupos. No análisis por intención de tratar (criterio "e") - Los niños del GA, además de tener sibilancias recurrentes y/o diagnóstico de asma, eran de edad superior media de 12 meses, en comparación con 4-5,5 meses de los grupos aleatorizados, lo que pudo influir en su mejor respuesta clínica a salbutamol - Escasa frecuencia de VRS (43%) <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: no hay diferencias en los resultados medidos entre los diversos grupos aleatorizados mientras que los niños del GA respondieron al salbutamol nebulizado de forma favorable comparado con los niños que fueron aleatorizados a los 4 grupos de comparación. Evidencia procedente de un estudio de baja calidad metodológica y bajo % de VRS</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado vs broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio, placebo con SSF o no tratamiento					
Cengizlier ³⁸⁹ 1997 Turquia	EC no aleatorio 1/5 (a)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: 6 a 24 meses con primer episodio de sibilancias espiratorias de comienzo agudo acompañadas de síntomas virales (coriza)</p> <p>CE: FQ, asma, enfermedad cardiaca u otra enfermedad cualquiera</p> <p>G1: salbutamol oral (n=11) 0,1 mg/Kg/ dosis, cada 6 h</p> <p>G2: salbutamol MDI en cámara espaciadora (n=12): 200 mcg/dosis, cada 3 h. (se usó como cámara espaciadora una taza de café)</p> <p>GC: no aporta ningún tratamiento (n=8)</p>	<p>Medidas primarias:</p> <p>-Puntuación clínica (FR, sibilancias, retracciones y estado general; máximo: 12 puntos). Se midió al tercer día de ingreso o bien al alta, si el niño ya había sido dado de alta antes del tercer día. Riesgo GC: al inicio: 5,5 (DE: 1,7) y al alta: 3,7 (DE: 0,2)</p> <p>Medidas secundarias:</p> <p>-Duración ingreso</p> <p>-Suplementos de oxígeno</p> <p>-Tiempo desde admisión hasta normalización de hidratación (no describe a que se refiere con normalización de hidratación)</p>	<p>Diferencias puntuación clínica (admisión vs alta):</p> <p>Grupo salbutamol oral: 5,4 (DE 1,9) vs 3,5 (DE 0,3); p> 0,05</p> <p>.Grupo salbutamol MDI: 5,6 (DE: 1,9) vs 3,6 (DE: 0,3); p> 0,05</p> <p>.Grupo no ttº broncodilatador: 5,5 (DE 1,7) vs 3,7 (DE: 0, 2); p> 0,05)</p> <p>Duración ingreso:</p> <p>Grupo salbutamol oral vs MDI vs no tratamiento: 5 días vs 6 vs 5; p > 0,05</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ninguna calidad metodológica: no aleatorización, no enmascaramiento, no describe pérdidas - Se desconoce la validez de la escala clínica clínico, no criterios de ingreso o alta, no se define cuando se estudia al paciente tras el tratamiento asignado (refiere en la admisión y al alta), mínimos datos estadísticos - Muestra pequeña: no se describe cómo se calculó el tamaño de muestra ni la diferencia de puntuación en la escala que se consideró de importancia clínica <p>Efectos adversos: no se describen, aunque indica que no existieron diferencias entre grupos.</p> <p>Importancia clínica: de este estudio no pueden extraerse conclusión alguna sobre el efecto del salbutamol según la vía de administración sobre la puntuación clínica y duración del ingreso, dadas las limitaciones expuestas</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado vs broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio, placebo con SSF o no tratamiento					
Goh ²⁹⁶ 1997 Singapur	ECA 2/5 (a,d) c (excepto en grupo 4)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: < 2 años con BA (taquipnea, crepitantes y sibilancias sin antecedentes previos de sibilancias)</p> <p>CE: cardiopatías congénitas, inmunodeprimidos y antecedentes de VM</p> <p>GI1: salbutamol nebulizado (n=30): ≤ 6 meses 0,3 ml y > 6 meses 0,6ml (2,5 mg/ml)</p> <p>GI2: Bromuro de ipratropio nebulizado (n=30): ≤ 6 meses 0,3 ml y > 6 meses 0,6ml (250 mcg/mL)</p> <p>GC1: SF nebulizado (n=29): ≤ 6 meses 0,3 ml y > 6 meses 0,6ml</p> <p>Todos los preparados fueron diluidos en 2 ml de SF y nebulizados durante 10-15 min con un flujo 6-8 l/m cada 4-6 horas.</p> <p>GC2: oxígeno humidificado sin nebulización (n=31). (Este grupo fue reclutado un año después)</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <p>-SatO2: medido al ingreso y una vez/día antes nebulización</p> <p>-Puntuación clínica (FR, retracciones subcostales, crepitantes, sibilancias, requerimientos de O2, de nebulizaciones y de perfusión IV; puntuación máxima: 15); riesgo GC1: ingreso: 7 (DE: 1,8); día 1: 8 (2,5); día 2: 4,4 (2,4); día 3: 3,1 (1,8)</p> <p>-Duración de hospitalización; riesgo GC1: 4,4 días en ≤ 6 m y 4,7 en > 6 m</p>	<p>Ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para ninguna de las variables (No aporta datos estadísticos de las comparaciones múltiples).</p> <p>Puntuación clínica al 3er día: -GI1: 3 (DE: 1,5) vs GI2: 3,4 (1,8) vs GC1: 3,1 (1,8) vs GC: 3,2 (1,6); p> 0,05</p> <p>Duración ingreso ≤ 6m: -GI1: 4,3 d vs GI2: 3,9 d vs GC1: 4,4 d vs GC2: 4,3 d; p> 0,05</p> <p>Duración ingreso > 6m: -GI1: 4,3 d vs GI2: 3,9 d vs GC1: 4,7 d vs GC2: 4,1 d; p> 0,05</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No especifica la validación de la escala clínica (poco utilizada) - No describe aleatorización ni cegamiento del grupo 4, no expresa datos estadísticos de las variables analizadas (sólo refiere no existir diferencias significativas) existiendo muy poca información de los resultados del estudio - No cálculo del tamaño muestral - No se describe el método de aleatorización. No se informa de si se ocultó la secuencia - Los sujetos del grupo 4 (O2 humidificado) fueron reclutados un año después (¿?) - Pérdidas postaleatorización (10/99, 10,1%). No se describe a qué grupos fueron asignados. Estas pérdidas contribuyen probablemente a aumentar las diferencias en la distribución de diversas variables - Ausencia de análisis por intención de tratar y de análisis multivariante para corregir desequilibrios entre grupos - Bajo y desigual % de VRS (33% en grupo ipratropio, 50% grupo salbutamol) <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: este estudio, de baja calidad metodológica, ni el salbutamo ni el bromuro de ipratropio nebulizados disminuyen la estancia hospitalaria ni la gravedad de los síntomas cuando se comparan con placebo</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado vs broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio, placebo con SSF o no tratamiento					
Torres ³⁹⁰ 1997 USA	ECA diseño cruzado 5/5 (a,b,c,d,e)	<p>Emplazamiento: cuidados intensivos</p> <p>CI: niños con BA que requieren VM y que presentan una mejoría significativa de la resistencia del sistema respiratorio (RSR) tras una dosis de 1,5 mg de salbutamol nebulizado previo a la aleatorización</p> <p>CE: inestabilidad clínica (taquicardia, shock, status asmático), FiO2 ≥ 0,5, o PEEP ≥ 8 cmH2O.</p> <p>Todos los niños (n= 11) reciben ambas intervenciones dos días seguidos de la siguiente forma:</p> <p>Salbutamol MDI (4 puffs con cámara) + 3 ml SF nebulizado o salbutamol nebulizado (1,5 mg) + SF MDI (4 puffs con cámara)</p> <p>El 2º día los que reciben en primer lugar la primera secuencia la reciben esta vez en 2º lugar, y viceversa</p>	<p>Medida del efecto:</p> <p>- Eficacia: RSR y distensibilidad del sistema respiratorio" (CSR) medidos como coeficiente de variación (CV: % medio ± 1 DE) medidos a los 0 y 30 min, 1, 2 y 4 hs después de la primera secuencia; 4 horas después se iniciaba la 2ª secuencia realizándose las mediciones también a los 0 y 30 min, 1, 2 y 4 horas-</p> <p>Riesgo GC en RSR; 7,2% (DE: 3,3%) y en CSR: 8,7% (DE: 6%)</p> <p>-Seguridad: SatO2 <93%, taquicardia ≥ 200 lmn</p>	<p>RSR (% medio de cambio desde la basal y IC 95% del mismo, según forma de administración):</p> <p>-Grupo salbutamol MDI vs salbutamol nebulizado:</p> <p>30': -25 (-32 a -18) vs -28 (-38 a -20), p = 0,83 1h: -22 (-30 a -13) vs -29 (-39 a -19), p = 1 2 h: -17 (-25 a -8) vs -22 (-35 a -8), p= 0,29 4h: 2 (-11 a 15) vs -10 (-23 a 4), p =0, 05</p> <p>CSR (% medio de cambio desde la basal y IC 95% del mismo, según forma de administración):</p> <p>-Grupo salbutamol MDI vs salbutamol nebulizado:</p> <p>30': 26 (6 a 46) vs 19 (5 a 33), p = 1 1h: 18 (-11 a 46) vs 19 (9 a 27), p = 0,38 2 h: -23 (8 a 37) vs 17 (7 a 28), p= 0,29 4h: 15 (-5 a 35) vs 12 (0 a 24), p = 1</p>	<p>Limitaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> No se comenta la forma de calcular el tamaño muestral. Por lo que consta en el artículo, parece que se reclutaron todos los niños que requirieron intubación durante el periodo epidémico de VRS. A posteriori, se describe que el tamaño obtenido podía detectar una diferencia del 25% en el % de cambio medio de las variables de eficacia RSR y CSR entre los valores post-nebulización y post-MDI. No se especifica si esa diferencia del 25% es la que los autores consideran como clínicamente importante. Tamaño muestral muy pequeño por que los IC 95% de las medidas de efecto son muy amplios (disminución potencia estadística) Las diferentes características y modelos de todo el material empleado (respiradores, cámaras de inhalación, forma de administrar la medicación inhalada) pueden limitar la validez externa <p>Efectos adversos: un niño presentó disminución de la SatO2 (91%) con salbutamol 60 min después del salbutamol MDI (1º día) y 30 min después del salbutamol nebulizado (2º día)</p> <p>Importancia clínica: no puede concluirse que la administración del salbutamol MDI sea más eficaz (o menos eficaz) que el salbutamol nebulizado en niños intubados que respondieron a una primera dosis de salbutamol nebulizado</p> <p>Conflictos de interés: estudio parcialmente financiado por Baxter Healthcare (fabricante de la cámara espaciadora Airlife MediSpacer)</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado vs broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio, placebo con SSF o no tratamiento					
Can ³⁹¹ 1998 Turquia	ECA 2/5 (a,d)	<p>Emplazamiento: urgencias</p> <p>CI: 7 sem a 24 meses con primer episodio de BA (sibilancias y evidencia ITRI)</p> <p>CE: > 24 meses, prematuridad, VM en RN, enf. Cardio-pulmonar crónica, duración de síntomas > 1 semana, FC > 200 lpm o FR > 80 rpm, oetargia, historia previa de sibilancias y puntuación RDA<5</p> <p>GI: salbutamol nebulizado (n=52): 0,15mg/kg en 2 ml de SF</p> <p>GC1: SF nebulizado (n= 42): 2 ml</p> <p>GC2: humedad en tienda (n=52)</p> <p>Los fármacos nebulizados se administraron con O2 a un flujo de 5 l/min.</p> <p>Los pacientes con RDA > 5 a los 30 min recibieron una 2ª dosis de la intervención asignada</p>	<p>La evaluación post-tratamiento se realizó a los 30 min</p> <p>Medida principal:</p> <p>-Puntuación clínica (RDA) (puntuación máxima: 25) que evalúa FR, cianosis, sibilancias, retracciones y aleteo nasal; riesgo GC1: al inicio: 11,3 (DE: 3,6) y a los 30 min: 9,7 (DE: 3,7); % niños con puntuación > 5 a los 30 min: 3%</p> <p>Medidas secundarias:</p> <p>-Hemograma</p> <p>-IgE total</p> <p>Análisis subgrupos:</p> <p>-Edad: < 6 m vs ≥ 6 m (no contemplado a priori) sólo en el grupo salbutamol</p>	<p>Variación escala RDA a 30 min (% pacientes con escala > 5 a los 30 min):</p> <p>-GI: 28% vs GC1: 3% vs GC2: 11%</p> <p>IAR GC1 vs GI: 25% (11,6 a 38,4%); NND: 4 (3 a 9)</p> <p>IAR GC2 vs GI: 17% (+ 2,2 a +32,4%); NND: 6 (3 a 45)</p> <p>RAR GC1 vs GC2: 8% (-2,4 a 18)</p> <p>Medición cuantitativa RDA a los 30 min:</p> <p>-GI: 7,0 (DE: 3,1) vs GC1: 9,7 (DE:3,7) vs GC2: 10,8 (DE: 3,6); descenso en el GI respecto a GC1 y GC2 (p< 0,001) y ausencia de diferencias entre GC1 y GC2 (p> 0,05)</p> <p>Medición cuantitativa RDA a los 60 min:</p> <p>-GI: 5,2 (DE: 1,8) vs GC1: 10,2 (DE: 3,5) vs GC2: 9,6 (DE: 3,4); descenso en el GI respecto a GC1 y GC2 (p< 0,0001) y ausencia de diferencias entre GC1 y GC2 (p > 0,05)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se especifica el método de aleatorización ni si existe secuencia oculta de aleatorización - Método de cegamiento improbable, ya que una de las intervenciones era recibir humedad en tienda - No se incluye concordancia intra e interobservadores para el RDA - Análisis de subgrupos "a posteriori" (según edad mayor o menor de 6 meses, sin haberse tenido en cuenta este hecho a priori en el diseño) - No aporta datos estadísticos de la mayoría de las variables de interés - Ausencia de análisis multivariante para corregir desequilibrios entre grupos de comparación y ausencia de análisis por intención de tratar: dos pacientes excluidos post-aleatorización (sin informar a qué grupo pertenecían) - Inconsistencia entre los resultados mostrados de forma dicotómica y cuantitativa (efectos opuestos) <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: dadas las limitaciones metodológicas de este estudio no se recomienda extraer ninguna conclusión ni a favor ni en contra del efecto de salbutamol frente a SF o humedad. Resultados discordantes entre aparente beneficio salbutamol a 30 min y > porcentaje de pacientes con RDA > 5 en ese momento</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado vs broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio, placebo con SSF o no tratamiento					
Dobson ³⁹² 1998 USA	ECA 3/5 (a,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: <24 meses con primer episodio BA (ITRI, precedido o acompañada de fiebre y/o rinitis, taquipnea, sibilancias y aumento de esfuerzo respiratorio) moderada-grave</p> <p>CE: BA leve, enf. cardiopulmonar, enf. intercurrente, prematuridad, h^a previa de sibilancias o utilización de broncodilatadores, tto concomitante con corticoides</p> <p>GI: salbutamol nebulizado (n=23): 1,25 mg si <10 kg y 2,5 mg si >10 kg cada 2 horas (primeras 24 horas) y cada 4 horas (48 horas siguientes)</p> <p>GC: SF nebulizado (n=29): similar</p> <p>Se administró oxígeno necesario para mantener StaO2 > 94%. Ninguno recibió corticoides ni otra medicación broncodilatadora</p>	<p>Seguimiento al inicio y cada 24 horas durante las primeras 72 horas (o hasta el alta si el paciente se dio de alta antes de 72 horas)</p> <p>Medidas primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mejora de la SatO2 -Puntuación clínica Schuh (máxima puntuación: 10; valora musculatura accesoria, sibilancias y estado general) -Tiempo transcurrido hasta cumplir criterios de alta hospitalaria estancia hospitalaria clínica (se consideró con criterios de alta si SatO2 >94%, puntuación de tiraje <2 y de sibilancias <2). <p>Medidas secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Estancia hospitalaria -Horas en alcanzar la SatO2 máxima -Tiempo necesario para aumentar 1 punto la SatO2 	<p>% SO2<94% GI vs GC a las 0, 24, 48, 72h: p=0.84</p> <p>Al inicio: GI vs GC: 91, vs 91,9%; p=0.61</p> <p>A las 24 h: GI vs GC: 93,2 vs 93,5%; p=0,77</p> <p>SO2 máxima durante el estudio: GI vs GC: 95,5 vs 95,3%; p=0,85</p> <p>No diferencias significativas en la normalización del tiraje, sibilancias ni SatO2 a las 24, 48 ni 72 h del ingreso; p=0.90 vs p=0.26 vs p=0.80</p> <p>Alta a las 72 h: -Salbutamol vs SF: 69% vs 52,2%; p=0,24</p> <p>No se registraron efectos cardiovasculares secundarios (taquicardia, arritmia, ..) en ningún caso</p> <p>Concordancia inter-observador > 80% para la escala clínica</p> <p>Análisis de supervivencia (tiempo en alcanzar criterios de alta), riesgos proporcionales de Cox modelo, analiza variables de confusión (análisis multivariante)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se especifica el método de aleatorización ni si existe secuencia oculta de aleatorización - Escaso tamaño muestral - Puntuación clínica poco utilizada y de validez no reflejada por los autores - Los casos de retirada postaleatorización (6) no se incluyeron en análisis por intención de tratar. Al menos de 3 niños se dice explícitamente que pertenecían al GI, aunque es probable que fueran los 6 y que estuviera contemplado dos grupos de igual tamaño (29 niños/grupo) - Dudas sobre si el ciego se pudo mantener, ya que los pacientes asignados a GI inhalaban mayor volumen de líquido (el salbutamol + 3 ml de SF) mientras que los niños del GC sólo se les nebulizaban 3 ml de SF <p>Efectos adversos: no se observaron diferencias entre los grupos</p> <p>Importancia clínica: con las limitaciones de la calidad, se constata ausencia de diferencias significativas en puntuación clínica, SatO2 y duración de la estancia hospitalaria entre los grupos de comparación</p> <p>Conflictos de interés: subvencionado por una fundación</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado vs broncodilatadores orales, bromuro de ipatropio, placebo con SSF o no tratamiento					
Karadag ³⁹³ 2008 Turquía	ECA 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: < 12 meses con primer episodio de BA (sibilancias, febrícula, dificultad respiratoria, RxT compatible) moderada-grave,</p> <p>CE: prematuridad, enf crónica neurológica o cardiopulmona, infec bacteriana probada o sospechada, tto previo con broncodilatadores o corticoides, edad < 4 semanas, VN en periodo neonatal, duración síntomas > 7 días, fiebre > 38,5°, BA leve (puntuación clínica < 6)</p> <p>G1: salbutamol nebulizado (n= 23): 2,5 ml + 2'5 ml de SF cada 6 hs</p> <p>G2: bromuro ipratropio nebulizado (n= 22): 250 µg/2 ml + 3 ml SF cada 6 hs</p> <p>GC: SF nebulizado (n= 23): 5 ml cada 6 hs</p>	<p>Seguimiento a los 30 min, 8 y 24 hs y 2 días</p> <p>Medida principal:</p> <p>-Diferencia en puntuación clínica (Wang) en cada punto de corte; riesgo GC: a los 30 min: 8,4 (DE: 1,3), a las 8 hs: 7,3 (DE:1,2); a las 24 hs: 5,3 (DE: 1,4) y a los 2 días no se ofrece</p> <p>Medidas secundarias:</p> <p>-Duración del ingreso (alta si puntuación < 4); riesgo GC: 2,4 días, DE: 1,2</p> <p>-SatO2 y FR</p>	<p>Diferencia en puntuación clínica:</p> <p>-Grupos salbutamol + BI vs control: a los 30 min: 7,5; (DE: 0,8) vs 8,4 (DE: 1,3), p < 0,0001); a las 8 hs: 5,9 (DE: 1,1) vs 7,3 (DE: 1,2), p < 0,0001); a las 24 hs: 4,5 (DE: 1,6) vs 5,4 (DE: 1,4), p = 0,006); a los 2 días: no se ofrece (no diferencias significativas con placebo)</p> <p>-En la medida principal la comparación entre salbutamol y BI sólo se representa en figura (diferencias ns)</p> <p>Duración ingreso:</p> <p>-Salbutamol + BI vs control: 2,5 días (DE: 1,5) vs 2,4 días (DE: 1,2); p > 0,05</p> <p>SatO2:</p> <p>-Salbutamol + BI vs control: a los 30': no se ofrece (ns); a las 8 hs: 94,3 (DE: 4,4) vs 89,6 (DE: 2,4), p < 0,0001; a las 24 hs: 95,9 (DE: 4,4) vs 92,2 (DE: 2,6), p <0,0001</p> <p>-En las medidas secundarias la comparación entre salbutamol y BI sólo se representa en figura (diferencias ns)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resultados expresados de forma confusa: los autores agrupan los resultados de los grupos salbutamol + BI vs placebo. No se ofrecen resultados cuantitativos de salbutamol vs BI salvo la significación estadística (ns). Aunque los autores definen como variable principal de resultado tres variables (SatO2, duración del ingreso, reducción en puntuación de síntomas) el tamaño de la muestra se estimó según esta última variable (reducción de ≥ 2 puntos en puntuación de síntomas). Por tanto, esta debe ser considerada como variable principal No realización de análisis multivariable para controlar desajustes en los grupos de comparación, aunque estos eran similares (limitación pequeña, por tanto). <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: los resultados obtenidos con salbutamol o BI, aunque estadísticamente significativos, carecen de importancia clínica (expresada como un descenso ≥ 2 puntos en puntuación de síntomas). A lo largo del estudio, la máxima diferencia fue 1,4 puntos. La duración del ingreso fue idéntica en ambos grupos</p> <p>Conflictos de interés: no constan. Estudio financiado por beca universitaria</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado + bromuro de ipatropio vs broncodilatadores o bromuro de ipatropio solo y/o placebo con SSF					
Schuh ²⁹² 1992 Canadá	ECA 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: urgencias</p> <p>CI: 6-24 meses con primer episodio de BA (ITRS con sibilancias y dificultad respiratoria - taquipnea \geq 40 rpm, tiraje-).</p> <p>CE: BA grave: cianosis, taquipnea > 90 rpm, historia VM o de tratamiento con broncodilatadores o episodios previos de sibilancias, enfermedad cardiopulmonar concomitante, aspiración recurrente, distrés respiratorio que comenzó \geq 2 semanas antes</p> <p>G11: salbutamol + bromuro ipratropio (n= 36): 0,15 mg/kg de S + 250 μg/dosis bi (1 ml) en 3 ml de SF</p> <p>G12: salbutamol + SF (n= 33) 0,15 mg/kg de S + 1 ml de SF en 3 ml de SF</p> <p>Se administraron dos dosis de ambas intervenciones, separadas por 1 hora</p>	<p>Medidas del efecto:</p> <p>-Descenso de la FR desde la basal hasta 120 min después (se consideró clínicamente relevante un descenso de la FR entre grupos de \geq 8 rpm)</p> <p>-Puntuación clínica basado en el tiraje (máximo 3 puntos) y las sibilancias (máximo 3 puntos): puntuación máxima: 6</p> <p>-Buen respondedor: paciente que presentó descenso de la FR en un 15% o más respecto al valor basal y /o descenso de al menos 1 punto en puntuación clínica</p> <p>-SatO2, FC</p> <p>-Porcentaje de ingresos</p>	<p>Descenso FR a los 120 min:</p> <p>-Salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: 10,6 (DE: 9,9) vs 8,6 (DE: 10,2); p=0,42)</p> <p>Descenso en puntuación tiraje:</p> <p>-Salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: 0,92 puntos vs 0,82; p=0,33</p> <p>Descenso en puntuación sibilancias:</p> <p>-Salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: 0,95 puntos vs 0,85; p=0,42</p> <p>SatO2:</p> <p>-Salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: incremento 0,25 (DE: 1,9) vs 0,33 (DE: 2); p= ns</p> <p>FC:</p> <p>-Salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: incremento 6,8 (DE: 19,5) vs 11,7 (DE: 19,8); p= 0,86</p> <p>Buenos respondedores:</p> <p>-Salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: 55,5% vs 54,5%</p> <p>Porcentaje ingresos:</p> <p>-Salbutamol + bromuro de ipatropio vs salbutamol + SF: 47,2% vs 30,3%; RR: 1,4 (0,8 a 2,6); IAR: 13,9% (-9,6 a 37,4%)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Los 3 niños que finalmente se excluyeron debían pertenecer al grupo placebo dado que la asignación aleatoria se hizo por bloques (ambos grupos de comparación debían estar compuestos por 36 niños). Aunque estos niños no se contabilizaron en los resultados finales, su reducido número hace improbable que sean fuente de sesgo. Los motivos por los que fueron excluidos no parecen relacionados con la intervención asignada. No se analizó la concordancia entre observadores a la hora de medir FR o escala de síntomas. Si bien, la mayoría de los niños (43) fueron evaluados por un solo médico. El resto fue evaluado por 5 médicos más <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: aportan evidencia sólida sobre la ausencia de eficacia del bromuro de ipatropio unido al salbutamol (frente a sólo salbutamol) en niños atendidos en urgencias por BA</p> <p>Conflictos de interés: no consta. Estudio financiado por el propio hospital en que se realizó el trabajo</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado + bromuro de ipatropio vs broncodilatadores o bromuro de ipatropio solo y/o placebo con SSF					
Wang ²⁹³ 1992 Canadá	ECA diseño factorial 2/5 (a,b)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: 2m-2 años con primer episodio de BA. Ingreso a criterio del médico de urgencias, tras "falta de respuesta" a salbutamol nebulizado</p> <p>CE:: enf cardiaca o pulmonar crónica subyacente, niños derivados de otros centros, con deterioro clínico rápido, no consentimiento</p> <p>G11: salbutamol nebulizado (0,15 mg/kg en 2 ml de SF) seguido 1h más tarde de SF (n= 14)</p> <p>G12: SF nebulizado (0,03 ml/kg) seguido de bromuro de ipatropio (125 µg en ≤6m o 250 µg en >6m) (n= 15)</p> <p>G13: salbutamol + bromuro de ipatropio nebulizados, según dosis ya indicadas arriba (n= 17)</p> <p>GC: SF nebulizado, según dosis ya indicadas arriba (n= 16)</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SatO2 - Puntuación clínica de síntomas que valoraba FR, sibilancias, retracciones y estado general (puntuación máxima: 12 puntos); riesgo GC: 6 puntos (intervalo: 3-11) - Duración ingreso 	<p>Los resultados se muestran en figuras (no resultados cuantitativos numéricos)</p> <p>SatO2: -Mejoría SaO2 en niños del grupo GI3I vs I1 (p=0,002) o GI2 (p=0,04) No diferencia entre GI3 vs GC (p >0,1)</p> <p>No dif estadísticamente significativas entre grupos con fármaco activo vs GC en puntuación de síntomas o duración de hospitalización (no se ofrece valor de p).</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se describe el método de aleatorización, aunque el estudio se describe como tal y la lista de aleatorización permaneció oculta (servicio de farmacia hospitalario). Así, el criterio de calidad "b" es dudoso • Ausencia de cálculo a priori del tamaño muestral (muestra pequeña). No constan los tamaños de cada grupo de comparación. No análisis multivariable para corregir desequilibrios de aleatorización • Explicación confusa del diseño: "todos" los participantes, según se describe, recibieron la "droga 1" (S+SF) seguido, 1h después, de "droga 2" (BI+SF). Estas intervenciones se repitieron cada 4 h. No se comprende cómo se une esto a las cuatro intervenciones que se efectuaron (ver columna "muestra") <p>Efectos adversos: 2 niños pasaron a UCI tras deterioro posterior a tto con GI3; uno de ellos fue puesto en tto con rivabirina. Un niño del GC presentó deterioro tras administrar SF y recibió, para intentar mejorar su estado, S nebulizado; un niño asignado a GI1 experimentó deterioro y recibió teofilina y corticoides</p> <p>No se especifica bien qué se entiende por deterioro. Es de suponer que los autores se refieren a aumento de la dificultad respiratoria y/ desaturación O2, pero no se especifica</p> <p>Importancia clínica: estudio con muchas limitaciones, que no ofrece evidencia de buena calidad. No se constató mejoría clínica estadísticamente significativa entre intervenciones analizadas en puntuación de síntomas y SatO2</p> <p>Conflictos de interés: uno de los autores recibió una beca Lilly durante el periodo en que se realizó el estudio</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol nebulizado + bromuro de ipatropio vs broncodilatadores o bromuro de ipatropio solo y/o placebo con SSF					
<p>Chowdhury ²⁹⁵ 1995 Arabia Saudí</p>	<p>ECA 2/5 (a,d)</p>	<p>Emplazamiento: hospital CI: < 2 años con BA, presencia de sibilancias, ausencia de imagen de condensación en RxT CE: antecedentes de sibilancias o uso de broncodilatadores, enfermedad crónica pulmonar o cardiaca. G11: salbutamol nebulizado (n = 20): 0,15 mg/kg en 2 ml de SF G12: bromuro ipratropio nebulizado (n = 23): 12,5 µg/kg en 2 ml de SF G13: S + BI (n= 24): a las mismas dosis anteriores en 2 ml de SF GC: placebo nebulizado (n= 22): 0,3 ml/kg, en 2 ml de SF Las medicaciones se repitieron cada 6 hs y durante 36 hs Atopia en 44,9% y 58,4% VRS +</p>	<p>Medidas de efecto: - Puntuación clínica RDAI de síntomas (máxima puntuación: 20) medido al inicio (antes de la intervención), a los 30 y 60 min después de la 1ª nebulización, y 60 min después de las nebulizaciones administradas a las 6, 12, 24 y 36 hs - Duración del ingreso Riesgo basal GC: puntuación de RDAI al inicio: 10 puntos (cuartiles: 9-12,25)</p>	<p>Descenso de puntuación escala RDAI: - A 30': grupo S: 3 puntos; grupo BI: 2 puntos; grupo S + BI: 2 puntos; grupo SF:2 puntos p = 0,23 - A las 6 hs: grupo S: 2,5 puntos; grupo BI: 2 puntos; grupo S + BI: 3 puntos; grupo SF:2,5 puntos p = 0,92 - A las 36 hs: grupo S: 4,5 puntos; grupo BI: 5 puntos; grupo S + BI: 4 puntos; grupo SF:3 puntos p = 0,49 Duración ingreso en días: grupo S: 4,5 (DE: 1,3); grupo BI: 4,4 (DE: 1,4); grupo S + BI: 4,6 (DE: 1,4); grupo SF: 4,3 (DE: 1,3)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> No se describe el método de aleatorización ni si la secuencia es oculta Aunque se indica que los médicos no conocieron qué fármaco estaban administrando hasta 36 horas después de iniciado el estudio (es decir, al final), el estudio no se describe en ningún momento como enmascarado. De hecho, los tratamientos se asignaron tras la apertura de un sobre codificado en el que constaba la intervención. No se describe si la medicación fue preparada por la enfermera de la planta o bien venía ya preparada de farmacia No se describe qué descenso de puntuación en la escala RDAI consideran clínicamente relevante. No se hizo un cálculo a priori del tamaño muestral Muestra pequeña Ausencia de análisis por intención de tratar: de 102 niños elegibles, 13 se excluyeron post-aleatorización por presentar condensación en RxT compatible con neumonía. No se describen los resultados de los 13 pacientes excluidos Ausencia de análisis multivariable para corregir desequilibrios entre grupos <p>Efectos adversos: no constan Importancia clínica: no útil el salbutamol y/o bromuro de ipatropio nebulizado (sólo o en combinación), si bien, las limitaciones de este estudio impiden extraer conclusiones firmes sobre el efecto de las intervenciones evaluadas Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: salbutamol solo o seguido de placebo sobre la función pulmonar					
Modl ³⁹⁴ 2005 Austria	EC no aleatorio 1/5 (a)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI:: <24 meses con BA moderada-grave VRS+</p> <p>CE:: prematuridad, fibrosis quística, malformación congénita respiratoria-cardíaca, neuropatía intersticial, displasia broncopulmonar</p> <p>Muestra: 50 niños reclutados. En 9 no se pudo medir la función pulmonar (n=41). Edad media: 8,5 m (DE: 4,2) m. Puntuación de síntomas: 5,5 (DE: 1,4) (rango: 4-9); episodio previo sibilancias en 18 (43,9%); exposición a tabaco: 25 (60,9%)</p> <p>Los 41 recibieron salbutamol con cámara espaciadora, 2 puff (0,1 mg/puff)</p> <p>Posteriormente, 9 niños recibieron placebo (el propelente norflurane): con cámara espaciadora, 2 puff</p>	<p>Medida principal:</p> <p>-Medición de la función pulmonar 15 min después de la inhalación de salbutamol y/o placebo. Se sedó a los niños con hidrato de cloral 80 mg/kg v.o. La medición se realizó con el niño en decúbito supino, cabeza situada en línea media y cuello ligeramente extendido. Técnica: técnica de compresión toracoabdominal.</p> <p>Variables de respuesta: coeficiente de variación (CV) de FEV_{0,5} (riesgo basal: 4,3; DE: 1,6) , FEV_{0,75} (riesgo basal: 4,5; DE: 1,6) y FEV₁ (riesgo basal: 4,6; DE: 1,9)</p> <p>Se consideró como respuesta positiva un incremento del % de cambio desde la basal de al menos 2 veces el CV</p> <p>Medidas secundarias:</p> <p>-SatO2</p>	<p>Función pulmonar:</p> <p>No existieron diferencias significativas entre las medidas de función pulmonar pre y post-broncodilatación.</p> <p>Ausencia de asociación entre la edad del niño y la mejora de la función pulmonar (11 niños): 9,7 ± 4,7 m vs 8,1 ± 4,1 m; p= ns</p> <p>SatO2:</p> <p>No cambios globales antes y después de salbutamol: 92,2% (DE: 2,5) vs 92,5% (DE: 2,5); p > 0,5</p> <p>En 11 niños que si presentaron mejora de la función pulmonar, la SatO2 mejoró: 92,9% (DE: 1,4) vs 94,2% (DE: 1,2); p= 0,001)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los 41 niños recibieron salbutamol, pero sólo 9 recibieron además placebo. No queda claro si fue antes o después de la inhalación de salbutamol. • Ni siquiera queda claro si 9 niños recibieron sólo placebo y el resto (32) salbutamol • No constan los criterios de selección de esos 9 niños ni se describe la forma de selección (en cualquier caso, no hubo aleatorización) • Ausencia de enmascaramiento • La Fev₁ sólo pudo determinarse en 30 niños (73,2%) <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínicas: estudio que, dadas las limitaciones metodológicas que presenta, no permite extraer conclusiones ni a favor ni en contra de la existencia o no de una mejora de la función pulmonar en niños ingresados por BA, ni sobre la existencia o no de asociación entre edad del niño y mejora de la función pulmonar.</p> <p>Conflictos de interés: no constan</p>

b) Revisión sistemática sobre SALBUTAMOL

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol vs placebo					
Flores ³⁹⁵ 1997 8 estudios: Chile (1) Canadá (3) USA (3) Australia (1)	RS con MA de ECA 4/5 (a,c,d,e)	Búsqueda: MEDLINE y consulta al grupo de infecciones respiratorias agudas de la Colaboración Cochrane, y en 4 rev pediátricas, comparando salbutamol nebulizado vs placebo en niños con BA Estudios: 8 ECA (n= 333): 3 en ingresados (n= 82) y 5 ambulatorios (n= 251)	Medidas de efecto: -FR -% ingresos hospitalarios -SatO2 -FC	- Ingresados (3 ECA) 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 no se combinaron los resultados. Los 3 ECA presentaban aleatorización adecuada. Dos fueron doble ciego. Um ECAs (no enmascarado) encontró que los que recibían salbutamol presentaban menor duración del ingreso y mejoría de síntomas; los otros dos ECA no constataron estos efectos No se ofrecen datos cuantitativos de estos resultados ni los valores de p - Régimen ambulatorio (5 ECAs): adecuado método de aleatorización y eran doble ciego FR: (rpm): DMP: -5 (-1,3 a 3); descenso no significativo a favor de los niños que recibieron salbutamol FC: (lpm): DMP: 1,4 (0,8 a 2); incremento pequeño en niños que recibieron salbutamol SatO2 (%) DMP: 1,2 (0,8 a 1,6); incremento pequeño en niños que recibieron salbutamol % ingresos en hospital: 2% (-9,3% a 13,3%); ns	Limitaciones: <ul style="list-style-type: none"> Búsqueda no exhaustiva, restringida prácticamente a MEDLINE y con pocos descriptores (sólo "bronchiolitis" y "drug therapy") Aunque se aplicó una escala de calidad metodológica, las explicaciones de la validez metodológica de cada ECA son escasas Dudas acerca de las técnicas empleadas para combinar los resultados. No se describe si se empleó modelo de efectos fijos o aleatorios. En el metanálisis de 5 ECA los autores informan de ausencia de heterogeneidad estadística pero cabe preguntarse si, dada la amplia variabilidad en cuanto a forma de administrar la intervención, tipo pacientes incluidos, medición de los resultados... o hubiera sido mejor escoger un modelo de efectos aleatorios que ofrece una estimación más conservadora del efecto global Efectos adversos: incremento estadísticamente significativo de la FC, pero de importancia clínica marginal en niños que recibieron salbutamol Consistencia: deficiente en los estudios realizados en niños ingresados. Dicha consistencia mejora al excluir el estudio que no era doble ciego y presentar los otros dos ECA resultados similares en mejoría clínica y puntuación de síntomas. La consistencia parece buena en los 5 ECA realizados en niños no ingresados Importancia clínica: contando con las limitaciones ya expuestas parece existir evidencia de buena calidad sobre la ausencia de eficacia de los beta-2 inhalados para disminuir el % de ingresos hospitalarios y la FR a corto plazo en pacientes ambulatorios. El efecto de los broncodilatadores, a corto plazo, sobre la FC y SatO2 son de escasa relevancia clínica Conflictos de interés: estudio parcialmente financiado por una beca de una fundación sanitaria

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. IC 95% (p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SALBUTAMOL					
Intervención: Salbutamol vs placebo					
Gadomski ³⁹⁶ 2006 22 estudios: USA (6) Turquía (3) Francia (1) Arabia Saudi (1) Egipto (1) Singapur (1) Reino Unido (1) Australia (3) Canadá (4) Chile (1)	RS con MA de ECA 4/5 (a,b,c,e)	<p>Búsqueda: CENTRAL, DARE, MEDLINE y EMBASE y referencias adicionales a partir de la bibliografía de los artículos y de contacto con autores. No restricción de idioma.</p> <p>CI: < 24 meses, que incluyeran el término "bronquiolitis" como inf aguda respiratoria baja con sibilancias, que incluyeran tto broncodilatador por cualquier vía de administración frente a placebo</p> <p>CE: estudios que evaluaban función pulmonar sólo, ECA que evaluaban el efecto de sólo adrenalina (objeto de otra RS de la Cochrane)</p> <p>Estudios: 22 ECA (1.428 participantes) Suman más intervenciones que ECA debido a que en varios ECA se compara más de un fármaco y/o varias vías de administración): Salbutamol neb: (17) Salbutamol oral (4) Metaproterenol neb (1) Fenoterol neb (1) Bromuro ipratropio (8)</p>	<p>Medidas de efecto: -Puntuación clínica -SatO2 -% ingresos -Duración hospitalización. Datos dicotómicos: OR. Puntuaciones clínicas: diferencia media estandarizada (DME). Datos continuos: diferencias de medias ponderada (DMP). Combinación datos: modelo de efectos fijos o aleatorios en función de presencia/ausencia de heterogeneidad, escogiéndose, en su presencia, el modelo de efectos aleatorios</p>	<p>Puntuación clínica medida de forma dictómica (mejoría/no mejoría. 8 ECA): OR: 0,45 (0,15-1,29) Puntuación clínica medida como variable continua (15 ECA) DME: -0,48 (-0,62 a -0,33) a) En niños en régimen ambulatorio (8 ECA): DME: -0,68 (-0,87 a -0,49) b) En niños ingresados (7 ECA): DME: -0,23 (-0,44 A -0,01) SatO2 (20 ECA): DMP: -0,57 (-1,17 a 0,03) a) En niños en régimen ambulatorio (12 ECA): DMP: -0,84 (-1,59 a -0,1) b) En niños ingresados (8 ECA): DMP: -0,25 (-1,18 a 0,67) % ingresos a hospital (5 ECA): OR: 0,70 (0,36 a 1,35) Duración ingreso hospitalario (5 ECA): DMP: 0,02 (-0,32 a 0,36)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> En esta actualización de una RS previa, sólo una persona realizó la búsqueda de estudios adicionales y evaluó su validez metodológica La evaluación de la validez podía haber sido mejor descrita (quizá sea un problema de la traducción de la RS al español, bastante deficiente). Se utilizó la escala A, B, C que otorga "A" a ocultamiento adecuado de la aleatorización, "B" a aleatorización no clara y "C" a aleatorización inadecuada Aunque la mayoría de los ECA (17) fueron definidos como doble ciego, no queda claro si simplemente se asumió lo que los autores de cada ECA referían o si se revisó este aspecto por parte de los autores de la RS <p>Efectos adversos: no recogidos en todos los ECA. Algunos efectos adversos se constataron (p> 0,05) siempre en el grupo de broncodilatadores: taquicardia (2 ECA), disminución de la SatO2 (2 ECA). Otros efectos muy aislados: rubor, hiperactividad, taquicardia, tos prolongada y temblor</p> <p>Consistencia: en general existió consistencia entre los resultados de los estudios individuales</p> <p>Importancia clínica: las intervenciones, enfermedad y resultados principales están bien definidos. Existe evidencia de efecto estadísticamente significativo (pero de muy escasa importancia clínica) de los broncodilatadores para mejorar el escore cuantitativo de síntomas y la SatO2 en niños sobre todo tratados en régimen ambulatorio. Estos resultados, sin embargo, no se tradujeron en una disminución del % de ingresos. Tampoco existió una reducción de la duración del ingreso hospitalario</p> <p>Conflictos de interés: financiada con recursos internos (National Prescribing Service Pty Ltd Australia)</p>

Tablas de evidencia de tratamiento: SUERO SALINO HIPERTÓNICO

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SUERO SALINO HIPERTONICO					
Intervención: SSF 3% vs SSF 0,9%					
Sarrell ³⁹⁷ 2002 Israel	ECA 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: atención primaria CI: lactante ≤ 24 meses con BA leve-moderada CE: >24 meses, enfermedad crónica cardio-respiratoria, episodios precedentes de sibilantes, SatO2 <96% en aire ambiente o necesidad de hospitalización GI: Suero salino hipertónico al 3% (SF3%) nebulizado (n= 33): 2ml + Terbutalina 5mg mediante nebulizador Jet con O2 cada 8 hs durante 5 días GC: similar con suero salino ordinario al 0,9% (SF0,9%) (n= 32)	Seguimiento diario hasta 5 días Medidas de efecto: - Puntuación clínica (Wang 92): puntúa entre 0 y 12; medición a los 30 min de la inhalación; riesgo GC día 1: 3,9 (DE: 1,5); día 2: 2,1 (DE: 2,2), día 3: 1,1 (DE: 2,2) -Porcentaje de ingresos; riesgo GC: 9%	Puntuación clínica (diferencia de medias): -SF3% vs SF0,9%: día 1: DM -1,28 (-1,92 a -0,64); día 2: DM -2,00 (-2,92 a -1,08); día 3: DM -2,64 (-3,85 a -1,43) Porcentaje de ingresos: -SF3% vs SF0,9%: RR 0,67 (0,12 a 3,75); p= ns	Limitaciones: - No cálculo del tamaño muestral - Muestra pequeña - CI poco precisos Efectos adversos: no Importancia clínica: evidencia directa de mejoría clínica discreta de las BA ambulatorias tratadas con SF3% Conflictos de interés: no

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SUERO SALINO HIPERTONICO					
Intervención: SSF 3% vs SSF 0,9%					
Mandelberg ³⁹⁸ 2003 Israel	ECA 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: lactante ≤12 meses con BA y fiebre (>38°C) que requiere ingreso</p> <p>CE: >12 meses, enfermedad crónica cardio-respiratoria, episodios precedentes de sibilantes, SatO₂ <85% en aire ambiente, conciencia alterada y/o fallo respiratorio que requiera VM</p> <p>GI: Suero salino hipertónico al 3% (SF3%) nebulizado (n= 21): 4ml + adrenalina 1,5mg mediante nebulizador Jet propulsado con O₂ cada 8h hasta el alta</p> <p>GC: similar con suero salino ordinario al 0,9% (SF0,9%) (n= 27)</p>	<p>Seguimiento diario hasta el alta</p> <p>Medidas de efecto:</p> <p>- Puntuación clínica (Wang 92): puntúa entre 0 y 12; medición a los 30 min de la inhalación; riesgo GC día 1, día 2 y día 3: no datos numéricos</p> <p>-Días hospitalización; riesgo GC: 4 (DE: 1,9)</p> <p>-Puntuación de gravedad radiológica (radiografía de tórax); riesgo GC: 3,43 (DE: 2,35)</p>	<p>Puntuación clínica (diferencia de medias): -SF3% vs SF0,9%: día 1: DM -0,11 (-0,92 a 0,70); día 2: DM 0,51 (-1,36 a 0,34); día 3:DM -0,27 (-1,37 a 0,83)</p> <p>Días hospitalización:(diferencia de medias): -SF3% vs SF0,9%: DM -1,00 (-1,87 a -0,13)</p> <p>Puntuación de gravedad radiológica: -SF3% vs SF0,9%: 3,38 (DE: 2,28) vs 3,43 (DE: 2,35); p= ns</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No cálculo del tamaño muestral - Muestra pequeña - Criterios ingreso poco precisos - No análisis por intención de tratar - Criterios alta imprecisos <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: evidencia directa de reducción en la duración de la estancia hospitalaria. Tendencia a mejoría clínica discreta (sin significación estadística)</p> <p>Conflictos de interés: no</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SUERO SALINO HIPERTONICO					
Intervención: SSF 3% vs SSF 0,9%					
Tal ³⁹⁹ 2006 Israel	ECA 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: lactante ≤ 12 meses con BA que requiere ingreso</p> <p>CE: >12 meses, enfermedad crónica cardio-respiratoria, episodios precedentes de sibilantes, SatO₂ <85% en aire ambiente, conciencia alterada y/o fallo respiratorio que requiere VM</p> <p>GI: suero salino hipertónico al 3% (SF3%) nebulizado (n= 21): 4ml + Adrenalina 1,5mg mediante nebulizador ultrasónico* y cada 8h durante 5 días</p> <p>GC: similar con suero salino ordinario al 0,9% (SF0,9%) (n= 20)</p> <p>* inicio: 3 dosis / 2h seguido de 5 dosis / 4h</p>	<p>Seguimiento diario hasta 5 días</p> <p>Medidas de efecto:</p> <p>- Puntuación clínica (Wang 92); puntúa entre 0 y 12; medición a los 30 min de la inhalación; riesgo GC día 1: 7 (DE: 1); día 2: 6,4 (DE: 1), día 3: no constan datos numéricos</p> <p>-Días de hospitalización</p> <p>GC: 3,5 (1,7)</p>	<p>Puntuación clínica (diferencia de medias):</p> <p>-SF3% vs SF0,9%: día 1: DM -0,75 (-1,39 a -0,11); día 2: DM -1,10 (-1,82 a -0,38); día 3: DM -1,02 (-1,99 a -0,05)</p> <p>Días de ingreso (diferencia de medias):</p> <p>-SF3% vs SF0,9%: DM -0,90 (-1,86 a 0,06)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No cálculo del tamaño muestral - Muestra pequeña - Criterios ingreso poco precisos - Criterios alta imprecisos - No análisis por intención de tratar - La aleatorización no ofreció diferencias basales estadísticamente diferentes, aunque sí una tendencia a peores indicadores en GC <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: evidencia directa de mejoría clínica discreta y tendencia (en el límite de la significación estadística) a reducir la duración de la estancia hospitalaria.</p> <p>Conflictos de interés: no</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SUERO SALINO HIPERTONICO					
Intervención: SSF 3% vs SSF 0,9%					
Kuzik ⁴⁰⁰ 2007 Emiratos Árabes - Canadá	ECA multicéntrico 5/5 (a, b, c,d,e)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: lactante ≤ 18 meses con BA que requiere ingreso por clínica definida SatO2 < 95% al aire ambiente, puntuación gravedad clínica según escala RDAI > 3 (puntuación de 0 a 17)</p> <p>CE: >18 meses, enfermedad crónica cardio-respiratoria, episodios precedentes de sibilantes, medicación inhalada en las previas 12 h., prematuridad < 35 SG</p> <p>GI: suero salino hipertónico al 3% (SF3%) nebulizado (n= 47): 4ml mediante nebulizador Jet propulsado con O2 y cada 6h hasta el alta</p> <p>GC: similar con suero salino ordinario al 0,9% (SF0,9%) (n= 49)</p> <p>Cointervenciones a criterio médico</p>	<p>Seguimiento diario hasta 5 días</p> <p>Medidas de efecto:</p> <p>-Días de hospitalización; riesgo GC: 3,5 (DE: 2,9)</p>	<p>Días de ingreso (diferencias de medias):</p> <p>-SF3% vs SF0,9%: DM: -0,90 (-1,88 a 0,08)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muestra pequeña - Cointervenciones no limitadas, aunque controladas <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: tendencia (en el límite de la significación estadística) a reducir la duración de la estancia hospitalaria</p> <p>Conflictos de interés: no</p>

Revisión sistemática sobre SUERO SALINO HIPERTÓNICO

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SUERO SALINO HIPERTONICO					
Intervención: SSF 3% vs SSF 0,9%					
Zhang ⁵ 2008 4 estudios:* Israel (3) Emiratos Árabes- Canadá	RS con MA de ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	Búsqueda: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE y LILACS de ECA o cua- sialeatorizados comparando SS3% frente a SS0,9% ambos nebulizados, solos o combinados con broncodilatadores en lactantes de < 24 meses con BA (1er episodio de sibilancias asociado a infecciones virales) Estudios: 4 ECA (n= 254). 3 ECA en BA hospitalizadas (n= 189) y 1 ECA en BA en urgencias (n= 65)	Medidas principales: -Días de hospitalización en ingresados -Porcentaje de hospitalización Medidas secundarias: -Puntuación gravedad clínica (día 1, 2 y 3) -Tasa reingresos -SatO2, FR, FC -Tiempo de oxigenoterapia -Función pulmonar -Tiempo hasta resolución síntomas Análisis subgrupos: -Pacientes hospitalizados vs ambulatorios	Días de hospitalización: DMP: -0,94 (-1,48 a - 0,40); p= 0,0006 Porcentaje de hospitalización: RR: 0,67 (0,12 a 3,75); p= 0,65 Puntuación gravedad clínica día 1 DMP: -0,75 (-1,38 a -0,12); p= 0,02 día 2 DMP: -1,18 (-1,97 a -0,39); p= 0,03 día 3 DMP: -1,28 (-2,57 a 0,00); p= 0,05	Limitaciones: - Tamaño muestral pequeño de los ECA incluidos - Ausencia de análisis por intención de tratar en 3 de los 4 ECA incluidos - Cointervenciones: a tener en cuenta el uso de broncodilatadores. Usados sistemáticamente con el SS3% en 3 ECA y en el cuarto ECA en un 60% de los pacientes, por decisión médica Efectos adversos: no Importancia clínica: El SS3% usado junto a broncodilatadores parece que podría mejorar: a) La duración de la hospitalización, se podría disminuir en casi un día (25,9% reducción respecto al GC). Esta diferencia podría tener un importante impacto económico. 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 no se han constatado efectos adversos, no es posible descartarlos dado el pequeño tamaño muestral alcanzado Consistencia: si. La RS y los 4 ECA dan resultados en la misma línea Conflictos de interés: no

* 4 ECA previos

Tablas de evidencia de tratamiento: SURFACTANTE

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
FUROSEMIDA					
Intervención: Surfactante vs placebo o no tratamiento					
Luchetti ⁴⁰¹ 1998 Italia	ECA 3/5 (a,b,d)	Emplazamiento: cuidados intensivos CI: BA grave con al menos 24 hs de VM y sin mejoría clínica y gasométricas CE: no especificados GI: surfactante (n=10) Curosurf 50 mg/kg (2 a 3 dosis) + VM GC: (n=10): VM	Medidas principales: -Días UCI (riesgo GC: 15,7(DE:1,5) -Días VM (riesgo GC: 8,9 (DE:1) Medidas secundarias: -PaO2/FiO2 media -PaCO2	Días UCI: -Surfactante vs control: 10,1(DE:1,2) vs 15,7 (DE:1,5); p <0,05 Días VM: -Surfactante vs control: 4,4(DE:0,4) vs 8,9(DE:1,0); p <0,05 PaO2/FiO2 media: -Surfactante vs control: 231,0(DE:20,2) vs 145,5(DE:12,0) a las 24 hs (p<0,01); también p<0,05 a las 1 y 3 hs PaCO2: -Surfactante vs control: 37,5(DE:3) vs 45(DE:3) a las 24 hs (p <0,05); también p<0,05 a 12 hs	Limitaciones: - Muestra pequeña y no cálculo del tamaño muestral - No enmascaramiento de los grupos de intervención - No utilización de placebo en grupo control - No estudio etiología viral - No definición de criterios de exclusión Efectos adversos: no Importancia clínica: considerar sólo como un estudio exploratorio para BA grave. Escasa evidencia indirecta sobre mejoría en las medidas gasométricas a las 24 hs. La dosis y tipo de surfactante se han seleccionado por la experiencia personal de los autores (pendiente definir tipo surfactante, dosis, número de aplicaciones,...) Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
FUROSEMIDA					
Intervención: Surfactante vs placebo o no tratamiento					
Tibby ⁴⁰² 2000 Inglaterra	ECA 3/5 (a,c,d)	Emplazamiento: cuidados intensivos CI: BA grave VRS+ que requieran VM CE: cardiopatía congénita no corregida, enfermedad neuromuscular, VM > 24 hs, IO <5 o IV <20 GI: surfactante (n=9): Survanta 100 mg/kg, 2 dosis (0 y 24 hs) + VM GC: similar con placebo + VM (n=10)	Medidas principales: -Días UCI (riesgo GC: 8,8(DE:5,3) -Días VM (riesgo GC: 7,0(DE:5,0) Medidas secundarias: -IV (riesgo GC a 60 hs: 30; ns respecto basal) -IO (riesgo GC a 60 hs: 8; p=0,04 respecto basal) -Gdte A-a (riesgo GC a 60 hs: ns respecto basal) -Distensibilidad (riesgo GC a 30 hs: descenso p<0,01 respecto basal) -Resistencia (riesgo GC a 30 hs: ascenso p<0,001 respecto basal)	Días UCI: -Surfactante vs control: 6,7(DE:3,4) vs 8,8(DE:5,3); p =0,03 Días VM: -Surfactante vs control: 5,3(DE:2,8) vs 7,0(DE:5,0); p =0,04 Índice ventilación (IV): -Grupo surfactante a 60 hs: 20; p<0,001 respecto basal Índice de oxigenación (IO): -Grupo surfactante a 60 hs: 5; p <0,01 respecto basal Gradiente alveolo-arterial (Gdte A-a): -Grupo surfactante a 60 hs: p= 0,01 respecto basal Distensibilidad: -Grupo surfactante a 30 hs: ns respecto basal Resistencia: -Grupo surfactante a 30 hs: ns respecto basal	Limitaciones: - Muestra pequeña y no cálculo del tamaño muestral - No se especifica el método de aleatorización ni si existe secuencia oculta de aleatorización - No está claro el método de enmascaramiento Efectos adversos: no Importancia clínica: considerar sólo como un estudio exploratorio para BQ grave. Escasa evidencia indirecta sobre mejoría en algunas medidas gasométricas a las 24 hs. La dosis y tipo de surfactante se han seleccionado por la experiencia personal de los autores (pendiente definir tipo surfactante, dosis, número de aplicaciones,...). Consistente con el ECA previo Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
FUROSEMIDA					
Intervención: Surfactante vs placebo o no tratamiento					
Lucchetti ⁴⁰³ 2002 Italia	ECA multicéntrico 3/5 (a,b,d)	Emplazamiento: cuidados intensivos CI: BA grave con al menos 24 hs de VM y sin mejoría clínica y gasométricas CE: enf pulmonar crónica, cardiopatía cgta, enfermedad neuromuscular o de la vía aérea GI: surfactante (n=20): Curosurf 50 mg/kg + VM GC: (n=20): VM	Medidas principales: - Días UCI (riesgo GC: 8,2(DE:1,1) -Días CPPV (riesgo GC: 5,8(DE:0,7) Medidas secundarias: -PaO2/FiO2 media -PaCO2 -Distensibilidad	Días UCI: -Surfactante vs control: 6,4(DE:0,9) vs 8,2(DE:1,1); p <0,0001 Días VM: -Surfactante vs control: 4,6(DE:0,8) vs 5,8(DE:0,7); p <0,0001 PaO2/FiO2 media: -Surfactante vs control: 306 vs 134 a las 48 hs (p<0,001); también p<0,01 a las 1, y p<0,001 a 3, 6, 12 y 24 hs PaCO2: -Surfactante vs control: 34,8(DE:3) vs 43(DE:1) a las 48 hs (p <0,01); también p<0,05 a 1, p<0,01 a 3, 12 y 24 hs y p<0,001 a 6 hs Distensibilidad: -Surfactante vs control: 0,85 vs 0,60 a las 48 hs (p <0,001); también p<0,01 a 6 hs y p<0,001 a 1, 3, 12 y 24 hs	Limitaciones: - Muestra pequeña y no cálculo del tamaño muestral - No está claro el método de enmascaramiento - No utilización de placebo en grupo control Efectos adversos: no Importancia clínica: 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 la evidencia sobre 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. La dosis y tipo de surfactante se han seleccionado por la experiencia personal de los autores (pendiente definir tipo surfactante, dosis, número de aplicaciones,...) Conflictos de interés: no consta

IO: índice de oxigenación= (100 x FiO2 x presión media vía aérea) / PaO2

IV: índice de ventilación= (FR x PIP x PaCO2) / 1000

Gdte A-a: gradiente alveolo-arterial= (716 x FiO2) – (PaCO2/0,8) – PaO2

Revisión sistemática sobre SURFACTANTE

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95% ; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
SURFACTANTE					
Intervención: Surfactante vs placebo o no tratamiento					
Ventre ⁴⁰⁴ 2006 3 estudios*	RS con MA de ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	Búsqueda: CENTRAL, MEDLINE y EMBASE, así como referencias de artículos de ECA comparando surfactante frente a placebo o no tratamiento en BQ con ventilación mecánica Estudios: 3 ECA (n= 79)	Medidas principales: -Días UCI. -Días VM Medidas secundarias: -Variables a corto plazo de mecánica pulmonar y recambio gaseoso Análisis subgrupos: 2 ECA más homogéneos en duración VM (Tibby 2000 y Luchetti 2002): Días UCI Días VM :	DMP= - 3,3 (-6,38 a 1,23); p= 0,04 DMP: -2,6 (-5,34 a 0,18); p=0,07 Significación estadística en algunos parámetros (ver ECA previos) DMP= -1,81 (-2,42 a -1,19); p< 0,00001 DMP: -1,2 1 (-1,67 a -0.75); p< 0,00001	Limitaciones:: - Referente al pequeño tamaño muestral de los ECA incluidos - No utilización de placebo en grupo control en 2 de los 3 ECA - No enmascaramiento en 2 ECA (y en el restante no bien descrito el método) Efectos adversos: no Importancia clínica: el metanálisis constata diferencias clínicas y gasométricas, con potencial interés clínico, si bien se precisan ECA con mayor poder que conteste a la cuestión de surfactante (tipo, dosis e intervalo) y modalidad ventilatoria más adecuada Consistencia: diferente tipo de surfactante (2 porcino y 1 bovino), así como dosis y tiempo de administración; diferentes pautas de ventilación mecánica; diferentes criterios de exclusión Conflictos de interés: no

* Los estudios incluidos son los 3 ECA previos

Tablas de evidencia de prevención: CORTICOIDES

a) CORTICOIDES nebulizados

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES nebulizados					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo, no tratamiento o tratamiento estándar					
Carlsen ⁴⁰⁵ 1988 Noruega	ECA 2/5 (c,d)	Emplazamiento: hospital CI: < 24 meses ingresado por BA (criterios de Court) CE: enfermedades importantes o tto con corticoides sistémicos GI: beclometasona nebulizada (n= 22): 100 mcg/6hs, 2 sem y 100 mcg/12hs, 6 sem GC: similar con placebo (n= 22)	Seguimiento mensual hasta 12 meses. También visitas si clínica de obstrucción pulmonar aguda (valoración puntuación clínica; máx 15) Medidas de efecto: - Tiempo hasta primer episodio de broncoconstricción; riesgo GC: 4 sem (2 a 7) -Número de episodios de broncoconstricción; riesgo GC: 9 (6 a 12) -Duración de tto con broncodilatado- res; riesgo GC: 20 sem (12 a 30) -Duración de tto con teofilinas; riesgo GC: 8,5 sem (2 a 14)	Tiempo hasta primer episodio de broncoconstricción: -Beclometasona vs placebo: 7,5 sem (2 a 23) vs 4 sem (2 a 7); p= 0,035 Número de episodio de broncoconstricción: -Beclometasona vs placebo: 4,5 sem (3 a 6) vs 9 (6 a 12); p< 0,005 Duración tto con broncodilatadores: -Beclometasona vs placebo: 7 sem (3 a 12) vs 20 sem (12 a 30); p< 0,005 Duración tto con teofilinas: -Beclometasona vs placebo: 2 sem (1 a 8) vs 8,5 sem (2 a 14); p< 0,005	Limitaciones: - No distinción entre BA y asma del lactante (se incluyen pacientes con episodios repetidos de broncoconstricción) - No definición de medida de efecto principal; no cálculo del tamaño muestral - Muestra pequeña - Aleatorización en 6 bloques, según el número de episodios de broncoconstricción (1 ó 2, 3 ó 4, >4), pero no se especifica si existe secuencia oculta de aleatorización - La aleatorización ofreció diferencias basales estadísticamente diferentes en el peso (mayor en GC) - No análisis por intención de tratar - Escasa frecuencia de VRS en el estudio etiológico Efectos adversos: no Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la utilidad preventiva de la beclometasona nebulizada, cuestionada por las limitaciones del ECA. Probablemente una gran mayoría no eran BA habituales (sólo VRS+ en 20%), sino más bien asma del lactante (edad media elevada -14 a 17 meses- y con episodios repetidos de broncoconstricción) Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES nebulizados					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo, no tratamiento o tratamiento estándar					
Reijonen ³⁰⁰ 1996 Finlandia	ECA 2/5 (a,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: 1-23 meses ingresado por BA (sibilantes y dificultad respiratoria en el curso de IRA). Participantes en ECA previo</p> <p>CE: enfermedad crónica cardio-respiratoria (incluido asma) o toma regular de medicación para enfermedad pulmonar</p> <p>G11: cromoglicato nebulizado (n=34): 20 mg/6hs, 8 sem y 20 mg/8hs, 8 sem</p> <p>G12: budesonida nebulizado (n=34): 500 mcg/12 hs, 8 semana y 250 mcg/12hs, 8 sem</p> <p>GC: no tratamiento antiinflamatorio (n=32): El tratamiento se inicia al 2º día de ingreso. Se permite el uso libre de broncodilatadores</p>	<p>Visitas a las 6 y 16 semanas, diario de síntomas y cuestionario.</p> <p>Medida de efecto:</p> <p>-Episodios de sibilancias a las 16 semanas. Al menos un episodio (riesgo GC: 47%) ó ≥ 2 episodios (riesgo GC: 40%)</p> <p>-Ingresos por broncoespasmo (riesgo GC: 43%)</p> <p>-Días con síntomas (disnea, sibilancias, tos, uso broncodilatadores)</p> <p>Análisis subgrupos:</p> <p>-Edad (< 1 año vs ≥ 1 año)</p> <p>-Atopia (dermatitis atópica, rinitis o IgE ≥60 U/m): riesgo GC de sibilancias en no atópicos: 20%; riesgo GC de hospitalización en no atópicos: 7%</p>	<p>Al menos un episodio:</p> <p>- Cromoglicato vs control: 19% vs 47%; RAR: 27% (5 a 50); RRR: 58% (6 a 82); NNT: 4 (2 a 21)</p> <p>- Budesonida vs control: 16% vs 47%; RAR: 30% (8 a 53); RRR: 65% (16 a 86); NNT: 3 (2 a 12)</p> <p>Dos o más episodios:</p> <p>- Cromoglicato vs control: 19% vs 40%; RAR: 21% (2 a 43); RRR: 52% (12 a 79). NNT: 5 (2 a 59)</p> <p>- Budesonida vs control: 10% vs 40%; RAR: 30% (10 a 50); RRR: 76% (23 a 92). NNT: 3 (2 a 10)</p> <p>Ingreso por broncoespasmo:</p> <p>- Budesonida vs control: 13% vs 43%; RAR: 30% (9 a 51); RRR: 70% (19 a 89); NNT: 3 (2 a 11)</p> <p>Días con síntomas:</p> <p>- Análisis separado por semanas: no diferencias significativas</p> <p>Análisis por subgrupos:</p> <p>- No diferencias por grupos de edad</p> <p>- Al menos un episodio de sibilancia atópicas vs no atópicos: 39% vs 20%; OR: 2,6 (1,0-6,6)</p> <p>- Ingreso por broncoespasmo en atópicos vs no atópicos: 25% vs 7%; OR: 4,3 (1,2-15,3)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un 10-15% de los casos tenían antecedentes de sibilantes - Muestra pequeña - No cegamiento de los médicos ni de los padres durante el seguimiento - No grupo placebo - No estudio etiológico de VRS - No se ha realizado ajuste del efecto considerando antecedentes de sibilantes o de atopia <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre el posible efecto de budesonida y cromoglicato a altas dosis y que conviene valorar en base a las limitaciones del estudio (no diferencia entre BA y asma del lactante). Posible existencia de un subgrupo de pacientes con mayor grado de respuesta (no diferencias significativas entre grupos cuando se excluyen pacientes atópicos)</p> <p>Conflictos de interés: no constan</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES nebulizados					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo, no tratamiento o tratamiento estándar					
Richter ³⁰¹ 1998 Reino Unido	ECA 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: <12 meses ingresado por primer episodio BA (taquipnea, tiraje, sibilancias y crepitaciones)</p> <p>CE: anomalía congénita, enfermedad pulmonar, inmunodeficiencia o VM</p> <p>GI: budesonida nebulizada (n= 21): 1 mg/12hs, 5 días y 0,5 mg/12hs, 6 semanas</p> <p>GC: similar con placebo (n= 19) durante 6 semanas</p>	<p>Seguimiento 2 veces al día durante el ingreso (escala puntuación clínica de 0 a 9) y tras el alta cada 6 semanas hasta 6 meses (clínico y diario de síntomas)</p> <p>Medidas de efecto:</p> <p>a) Al ingreso: -Cambio en puntuación clínica a 48 hs; riesgo GC: -1(-9 a 2) -Días oxigenoterapia; riesgo GC: 1 (0-6) -Días hospitalización; riesgo GC: 3 (1-7)</p> <p>b) En el seguimiento: -Prevalencia de sibilancias; riesgo GC: 79% -Puntuación clínica en sibilantes; riesgo GC: mediana 5(0-16) -Uso broncodilatadores; riesgo GC: 53% -Uso esteroides orales; riesgo GC: 16% -Reingreso por problemas respiratorios; 10,5%</p> <p>Análisis de subgrupos: -Atopia</p>	<p>Cambios en puntuación clínica: -Budesonida vs control: -2(-6 a 6) vs -1(-9 a 2); p= 0,92</p> <p>Días oxigenoterapia: -Budesonida vs control: 1 (0-7) vs 1 (0-6); p= 0,29</p> <p>Días hospitalización: -Budesonida vs control: 2 (1-11) vs 3 (1-7); p= 0,65</p> <p>Prevalencia sibilancias: -Budesonida vs control: 75 vs 79%; RAR: 3,9 (-22 a 30); RRR: 5 (-34 a 33)</p> <p>Puntuación clínica en sibilantes: -Budesonida vs control: 4,5(0-18) vs 5(0-16); p= 0,95</p> <p>Uso broncodilatadores: -Budesonida vs control: 65% vs 53%; IAR: 12,4 (-18 a 43); IRR: 23,5 (-28 a 111)</p> <p>Uso esteroides orales: -Budesonida vs control: 15% vs 16%; RRR: 0,8 (-22 a 23); RRR: 5 (-314 a 78)</p> <p>Reingreso por problemas respiratorios: -Budesonida vs control: 50% vs 10,5%; IAR: 39,5 (14 a 65); IAR: 375 (19 a ∞); NND: 3 (2 a 7)</p> <p>No diferencias en atópicos vs no atópicos</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se alcanzó el tamaño muestral inicialmente calculado (n=50), por lo que el poder del estudio para demostrar un 50% de reducción en sibilancias postbronquiolitis se redujo al 66% (no el 80% calculado inicialmente) - No realizado análisis por intención de tratar (aunque sólo perdido en el seguimiento un paciente en GI) <p>Efectos adversos: no se constata diferencia en la velocidad de crecimiento de los dos grupos</p> <p>Importancia clínica: evidencia directa de ausencia de efecto a corto y largo plazo de la budesonida inhalada en BA moderada (mediana puntuación clínica 5-6 sobre 9) sobre lactantes pequeños (mediana 3-4 meses) y pte VRS+ (83%). No es factible que la dirección de los datos cambiara si se hubiera conseguido el tamaño muestral inicialmente calculado; la única diferencia estadísticamente significativa es desfavorable a la intervención (más reingresos en el GI)</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES nebulizados					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo, no tratamiento o tratamiento estándar					
Fox ³⁰² 1999 Reino Unido	ECA 3/5 (a,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: < 12 meses ingresado por BQ (taquipnea, hiperinflación torácica, crepitantes bilaterales con o sin sibilancias)</p> <p>CE: enfermedad crónica cardio-respiratoria o patología respiratoria neonatal; necesidad de VM</p> <p>GI: budesonida nebulizada (n= 26/24)*: 200 mcg/12 hs, 8 sem</p> <p>GC: similar con placebo (n= 28/25)* *(aleatorizados/ fase seguimiento)</p> <p>El tratamiento se inicia tras el alta hospitalaria</p>	<p>Visitas a las 1, 2, 6 y 12 meses tras el alta, con examen y diario síntomas</p> <p>Medidas de efecto:</p> <p>-Síntomas a los 12 meses (tos/sibilancias); riesgo GC: 50%</p> <p>-Ingresos hospitalarios a los 12 meses; riesgo GC: 25%</p> <p>-Mediana episodios sintomáticos a los 12 meses; riesgo GC: 1 (intervalo: 0-11)</p> <p>-Mediana días con síntomas a los 12 meses; riesgo GC: 9 (intervalo: 0-90)</p> <p>Análisis subgrupos:</p> <p>-Regresión logística, controlando diferencias por sexo</p>	<p>No diferencias a 1,2 y 6 meses</p> <p>Síntomas a los 12 meses:</p> <p>-Budesonida vs placebo: 84% vs 50%;</p> <p>IAR: 34% (I9 a 59) ; IRR: 68% (I9 a 160); NNH: 3 (2 a 11)</p> <p>Ingresos a los 12 meses:</p> <p>-Budesonida vs placebo: 20% vs 25%;</p> <p>RAR: 5% (-19 a 28); RRR: 20% (-127 a 71)</p> <p>Mediana episodios a los 12 meses en Grupo budesonida: 2 (intervalo: 0-13); p= 0,02</p> <p>Mediana días con síntomas a los 12 meses en Grupo budesonida: 18 (intervalo: 0-106); p= 0,08</p> <p>No más síntomas en varones que en niñas</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No consta si ocultación del método de aleatorización en el momento del alta hospitalaria - Muestra pequeña - Significativamente más varones en el GI (aunque control de esta variable no equilibrada con regresión logística) <p>Efectos adversos: hospitalización por gastroenteritis vírica (un caso en GC) y por episodio tos/sibilancias leve (un caso en GI)</p> <p>Importancia clínica: escasa evidencia sobre el efecto potencialmente perjudicial de budesonida como tratamiento preventivo. No explicación farmacológica para el empeoramiento en el GI (posible error tipo 1 por mayor número de varones en este grupo, los cuales presenta más síntomas y precisan más broncodilatador), lo que no resulta consistente con otros estudios</p> <p>Conflictos de interés: no constan</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES nebulizados					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo, no tratamiento o tratamiento estándar					
Cade ³⁰³ 2000 Reino Unido	ECA multicéntrico (5 centros) 4/5 (a,c,d,e)	Emplazamiento: hospital CI: < 12 meses ingresado por primer episodio de BA VRS+ y aleatorizado en las primeras 12 hs de ingreso CE: enfermedad crónica cardio-respiratoria, prematuridad, ingreso previo por patología respiratoria, inmunodeficiencia, exposición reciente a varicela o tuberculosis, uso prolongado de esteroides GI: budesonida nebulizada (n= 83/82)*: 1 mg/12 hs, 14 días GC: similar con placebo (n= 82/79)*: *(aleatorizados/ fase seguimiento) El tratamiento se inicia en las primeras 12 hs de ingreso y se mantiene 14 días tras el alta	Visitas domiciliarias a las 2 y 4 semanas, y mensualmente hasta los 12 meses Medida principal: -Al menos un episodio sintomático (tos/ sibilancias) en los primeros 12 meses (riesgo GC: 99%) Medidas secundarias: Durante el ingreso: -Duración hospitalización; riesgo GC: mediana 2 días (1-4) - Suplementos enterales o parenterales de alimento o fluidos; riesgo GC: 37% Tras el alta hospitalaria: -Readmisión por problemas respiratorios; riesgo GC: 18% -Tiempo asintomáticos la mitad de los pacientes durante 48 hs; riesgo GC: 12 días (10-16) -Visitas médicas por morbilidad respiratoria; riesgo GC: mediana 4,5 (2-9) -Prescripción medicación (broncodilatadores y esteroides); riesgo GC: 67% y 60%, respectivamente Análisis subgrupos: -Gravedad -Historia atopia -Exposición tabaco	No diferencias significativas ni en la medida principal y en las secundarias (durante el ingreso y tras el alta); no diferencia en el análisis de subgrupos Síntomas en los primeros 12 meses: -Budesonida vs placebo: 99% vs 99%; RAR= 0% (-3 a 3) Duración hospitalización: -Budesonida vs placebo: mediana 2 días (1-3) vs 2 (1-4); HR= 1,10 (0,80 a 1,51) Suplementos enterales o parenterales: -Budesonida vs placebo: 35% vs 37%; media diferencia: -2% (-17 a 13) Readmisión por problemas respiratorios: -Budesonida vs placebo: 16% vs 18%; media diferencia: -2 (-14 a 10) Tiempo asintomático la mitad de los pacientes durante 48 hs: -Budesonida vs placebo: 10 días (10-13) vs 12 (10-16); media diferencia: -2 (-14 a 10) Visitas médicas por morbilidad respiratoria: -Budesonida vs placebo: 4 (2-6) vs 4,5 (2-9); media diferencia: -1 (-2 a 0) Prescripción broncodilatadores: -Budesonida vs placebo: 60% vs 67%; media diferencia: -7 (-22 a 8). Prescripción esteroides: -Budesonida vs placebo: 50% vs 60%; media diferencia: -10 (-26 a 6)	Limitaciones: - No consta si ocultación del método de aleatorización - Significativamente más mascotas con pelo en el grupo placebo (36 vs 21%) - No se alcanzó el tamaño muestral inicialmente calculado (n=200), si bien no ha influido en los resultados finales Efectos adversos: no constan Importancia clínica: no diferencias ni a corto ni a largo plazo con el uso de budesonida nebulizada de forma precoz en BA VRS+, si bien no descrita la gravedad de los pacientes. La calidad de este ECA, así como el tamaño muestral, adecuados CI y CE y adecuado seguimiento supera las limitaciones de estudios previos favorables a la intervención, a diferencia de éste Conflictos de interés: financiado por Astra Foundation

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES nebulizados					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo, no tratamiento o tratamiento estándar					
Callen Blecua ³⁰⁴ 2000 España	ECA multicéntrico (4 centros) 3/5 (a,b,d)	Emplazamiento: atención primaria CI: 1-12 meses con BA (criterios de McConnochie) CE: enfermedad crónica, hospitalizados y tratados con corticoides sistémicos GI: beclometasona nebulizada (n= 47/42)*: 250 mcg/12 hs, 3 meses GC: no tratamiento (n= 47/47)* *(aleatorizados/ fase seguimiento) El tratamiento se inicia 8 días después del diagnóstico y durante 3 meses Aleatorización por bloques y estratificado por edad (< y > 6 meses) y sexo	Seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses (tras los 3 meses de la intervención) Medidas de efecto: -Episodios de sibilancias (uno o varios) durante los 15 meses tras la BQ (riesgo GC: 66%) -Más de 3 episodios de sibilancias (riesgo GC: 21%) -Gravedad de la BA (por la escala de Wood-Downes, modificada por Ferres)	Episodios de sibilancias: -Durante los 3 meses de intervención: beclometasona vs control: 38% vs 40%; RAR: 2,3 (-18 a 22); RRR: -5,8 (-58 a 44) -Durante los 12 meses de seguimiento: beclometasona vs control: 50% vs 57%; RAR: 7,4 (-13 a 28); RRR: 13,0 (-28 a 41) -Durante los 15 meses: beclometasona vs control: 69% vs 66%; IAR: 3,1 (-16 a 22); IRR: 4,7 (-21 a 39) Más de 3 episodios de sibilancias: -Beclometasona vs control: 14% vs 21%; RAR: 7,0 (-9 a 22); RRR: 32,9 (-70 a 73) Gravedad de la BA: -Episodios moderados beclometasona vs control durante 3 meses de intervención: RR= 2,53 (1,14 a 5,62) -Episodios moderados beclometasona vs control durante los 12 meses de seguimiento: RR= 0,97 (0,60 a 1,57) -Episodios moderados beclometasona vs control durante los 15 meses: RR= 1,02 (0,76 a 1,37)	Limitaciones: - No grupo placebo - No cegamiento en la intervención y seguimiento - Muestra pequeña Efectos adversos: no constan Importancia clínica: beclometasona nebulizada no modifica los episodios de sibilancias durante los 3 meses de tratamiento ni durante los 12 meses de seguimientos. Sólo útil para BA leve-moderada atendidos en Atención Primaria; no evidencia directa sobre los casos de BA moderada-grave, que pueden tener mayor interés para la prevención Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES nebulizados					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo, no tratamiento o tratamiento estándar					
Kajosaari 2000 Finlandia	ECA 1/5 (d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: < 9 meses ingresado por BA (dificultad respiratoria, FR>40 rpm, retracción costal, crepitanes bilaterales con o sin sibilancias) VRS+</p> <p>CE: enfermedad crónica, prematuros, necesidad de VM</p> <p>Grupo I: (n= 41/38)*: tto sintomático (incluye salbutamol y adrenalina)</p> <p>Grupo II (n= 40/39)*: tto sintomático + budesonida nebulizada 500 mcg/8 hs, 7 días</p> <p>Grupo III (n= 36/32)*: tto sintomático + budesonida 500 mcg/12hs, 2 meses</p> <p>*(aleatorizados/ fase seguimiento)</p> <p>El tratamiento se inicia al ingreso</p>	<p>Seguimiento a 2, 6 meses ((con prick- test) y 2 años (sólo por teléfono)</p> <p>Medida de efecto:</p> <p>-Tratamiento inhalador asma a 2 años (riesgo GC: 37%)</p>	<p>Tratamiento inhalador asma a 2 años:</p> <p>-Grupo II vs Grupo I: 18% vs 37%; RAR: 19 (- 0,6 a 38); RRR: 51 (-7 a 78)</p> <p>-Grupo III vs Grupo I: 12% vs 37%; RAR: 24,3 (5 a 43); RRR: 66,1 (7 a 88); NNT: 4 (2 a 19)</p> <p>-Grupo II y III vs Grupo I: 15,5% vs 37%; RAR: 21,3 (4 a 39); RRR: 57,9 (17 a 79); NNT: 5 (3 a 26)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No indicado con claridad la variable principal de estudio - No cálculo del tamaño muestral - No se especifica el método de aleatorización ni si existe secuencia oculta de aleatorización - No enmascaramiento de los grupos de intervención - No especificado si el análisis es por intención de tratar - La aleatorización ofreció diferencias basales estadísticamente diferentes en la clasificación de estado atópico a los 6 meses (Grupo I: 13% vs Grupo II: 28% y Grupo III: 25%) y atopía hereditaria (Grupo I: 29% vs Grupo II: 49% y Grupo III: 44%); si bien estas diferencias van en contra de la hipótesis nula y no influirán en el resultado <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: escasa evidencia indirecta en población de lactantes muy pequeños (media de 2,6 meses) que precisan ingreso (no se especifica la gravedad) y con dosis de budesonida elevadas para la práctica habitual. Criterio de definición de asma poco objetivo (uso de algún tratamiento sintomático en los 2 años por encuesta telefónica)</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES nebulizados					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo, no tratamiento o tratamiento estándar					
Wong ³⁰⁶ 2000 Reino Unido	ECA 4/5 (a,c,d,e)	Emplazamiento: hospital CI: 2 semanas a 12 meses ingresado por primer episodio BA (criterios de Court) CE: prematuridad, cardiopatía congénita, enfermedad crónica o sindrómica, tto con corticoides o VM GI: fluticasona nebulizada (n= 24/21)*: 150 mcg/12hs, 3 meses GC: similar con placebo (n= 24/22)*: *(aleatorizados/ fase seguimiento) El tratamiento se inicia al alta hospitalaria	Seguimiento (clínico y diario de síntomas) a 3 y 6 semanas, 3, 6 (con función pulmonar) , 9 y 12 meses Medidas principales: -Tos nocturna (riesgo GC: 86%) y episodios de tos nocturna por hora (riesgo GC: 0,6) -SatO2 nocturna (riesgo GC: mediana 96% (90-97) -Función pulmonar a 6 meses Medidas secundarias: -Frecuencia de días con síntomas (tos, sibilancias y bienestar) en grado no importante (riesgo GC: mediana 83,5% (82-85) -Uso de broncodilatadores/esteroides. (riesgo GC: 33%) -Ingresos hospitalarios (riesgo GC: 8%) o tratamientos (riesgo GC: 50%)	Tos nocturna: -Fluticasona vs placebo: 88% vs 86%; p: ns Episodios tos nocturna por hora: -Fluticasona vs placebo: 0,8 vs 0,6; p: ns. Dif. significativa sólo a las 36 sem, con -0,71 episodios en fluticasona vs -0,19 en placebo (p=0,05) Sat O2 nocturna: -Fluticasona vs placebo: mediana 95%(91-98) vs 96% (90-97); p: ns Función pulmonar a 6 meses: no diferencias entre fluticasona y placebo Días con síntomas: -Grupo fluticasona vs placebo: mediana 84% (82-86) vs 83,5% (81,7-85); p: ns Uso broncodilatadores/esteroides: -Fluticasona vs placebo: 8% vs 33%; RAR: 25 (3 a 47); RRR: 75 (6 a 94);NNT: 4 (2 a 32) Ingresos hospitalarios: -Fluticasona vs placebo: 4% vs 8%; RAR: 3,9 (-10 a 18); RRR: 45 (-460 a 94) Tratamientos: -Fluticasona vs placebo: 50% vs 50%	Limitaciones: - No posible el cálculo del tamaño muestral a través de la variable principal (tos nocturna) - Muestra pequeña - No se especifica el método de aleatorización ni si existe secuencia oculta de aleatorización Efectos adversos: candidiasis oral en 2 pacientes GI Importancia clínica: tamaño muestral pequeño para encontrar diferencias en las variables objetivas que se han analizados. La única diferencia estadísticamente significativa encontrada (menor uso de broncodilatadores/esteroides) tiene un interés clínico relativo y no consistente con el resto de resultados Conflictos de interés: financiado por Glaxo Wellcome

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES nebulizados					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo, no tratamiento o tratamiento estándar					
Bentur ³⁰⁸ 2005 Israel	ECA 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: 3-12 meses hospitalizados con primer episodio de BA VRS+ CE: enfermedades crónicas, tratamiento previo con broncodilatadores o corticoides GI: dexametasona nebulizada (n=29): 0,25 mg dexametasona + 1 ml adrenalina/ 6 hs (hasta alta) GC: (n=32): 0,5 ml SSF + 1 ml adrenalina/ 6 hs (hasta alta)	Seguimiento a 1 semana, 1 y 3 meses tras el alta Medidas de efecto: -Cambios en puntuación clínica de ingreso al alta -Duración oxigenoterapia (horas) -Duración fluidoterapia (horas) -Duración hospitalización (días) -Recurrencia hospitalizaciones (riesgo GC: 44%) -Recurrencia sibilancias (riesgo GC: 53%)	Cambios puntuación clínica: -Dexametasona vs control: 8,2(DE:1,1) a 2,1(DE:0,5) vs 8,0(DE:1,1) a 2,2(DE:0,4) p: ns Duración oxigenoterapia: -Dexametasona vs control: 93(DE:45) vs 100(DE:37); p: ns Duración fluidoterapia: -Dexametasona vs control: 78(DE:39) vs 88(DE:35); p: ns Duración hospitalización: -Sólo diferencia significativa en el subgrupo de prematuros, 6 en Grupo dexametasona (6,5 días (DE:1,7) y 7 en Grupo control (9,1 días (DE:1,9), p=0,018 Recurrencia hospitalizaciones: -Dexametasona vs control: 41% vs 44%; RAR: 2,4 (-22 a 27); RRR: 5,4 (-69 a 47) Recurrencia sibilancias: -Dexametasona vs control: 52% vs 53%; RAR: 1,4 (-23 a 26); RRR: 2,6 (-57 a 40)	Limitaciones: - No claramente definida variable principal, ni definido cálculo tamaño muestral - Muestra pequeña Efectos adversos: no constan Importancia clínica: aplicable a lactantes pequeños (media 3,3 meses) y con BA grave (puntuación clínica media de 8 sobre 10). 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 Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES nebulizados					
Intervención: Corticoides nebulizados vs placebo, no tratamiento o tratamiento estándar					
Ermers ⁴⁰⁶ 2009 Holanda	ECA multicéntrico (19 centros) 5/5 (a,b,c,d,e)	Emplazamiento: hospital CI: < 13 meses hospitalizados con infección vías respiratorias inferiores por VRS+ CE: enfermedad cardiopulmonar, sibilancias previas, haber recibido corticoides previamente GI: beclometasona MDI nebulizada (n=119): 200 mcg/ 12 hs desde primeras 24 hs de ingreso y durante 3 meses) GC: similar con placebo (n=124)	Seguimiento 15 meses (1 año tras la intervención de 3 meses Medidas primarias: -Nº días con sibilancias Medidas secundarias: -Nº días con tos -Nº días con uso de medicación para la vía respiratoria - Duración ingreso - Calidad de vida - Función pulmonar - Efectos adversos: crecimiento, aftas Análisis subgrupos: Primeros 6 meses vs segundos 6 meses de seguimiento Ventilados vs no ventilados	Nº días con sibilancias: -Beclometasona vs control: 5,2% vs 6,3%; RAR: 1,1% (0,7 a 1,4); p= 0,31 -Beclometasona vs control en no ventilados (n= 221): 4,3% vs 6,4%; RAR: 2,1% (1,7 a 2,4), NNT: 48 (42 a 59). Más reducción en los primeros 6 meses Nº día con tos: -Beclometasona vs control: 21,9% vs 26,2%; RAR: 4,4% (3,7 a 5,0), NNT: 23 (20 a 27) Nº días con uso esteroides: -Beclometasona vs control: 7,6% vs 8,5%; p= 0,69 Nº días con uso broncodilatadores: -Beclometasona vs control: 6,1% vs 7,5%; p= 0,39 Duración hospitalización: -Beclometasona vs control: 5 (rango IC: 4-8) vs 4 (rango IC: 3-8) días; p= 0,07 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%)	Limitaciones: - Tamaño muestral calculado para ua diferencia arbitraria de 14 días de sibilancias entre grupos, y puede obviar efectos pequeños, pero importante Efectos adversos: no; similar crecimiento a 2 años y número de aftas Importancia clínica: supera las limitaciones de los ECA anteriores, incluidas en la RS de Blom y cols. Sólo el grupo de niños con infección de vías respiratorias inferiores por VRS no ventilados presentan un modesto efecto en el número de días con sibilancias (no en el conjunto global) Conflictos de interés: no consta

b) CORTICOIDES orales

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES orales					
Intervención: Corticoides orales vs placebo o tratamiento estándar					
Berger ³¹⁴ 1998 Israel	ECA 3/5 (a,b,c)	<p>Emplazamiento: urgencias</p> <p>CI: niños de 1-18 m con BA (primer episodio de sibilancias asociados a síntomas catarrales)</p> <p>CE: asma, enf crónica cardiaca, infección bacteriana, tto previo con corticoides, síntomas >7 días, fiebre > 38,5°, BA grave, necesidad de atención médica inmediata</p> <p>GI: prednisolona oral (n=20): 1 mg/Kg/dosis cada 12 hs, 3 días</p> <p>GC: similar con placebo (n=18) Todos las BA, de ambos grupos recibieron salbutamol inhalado cada 4-6 hs</p>	<p>Seguimiento a 3 y 7 días y a los 2 años (encuesta telefónica)</p> <p>Medida de efecto:</p> <p>a) 3 días: -Mejoría clínica; riesgo GC: 83% -Cambio en puntuación clínica; riesgo GC: 2.45 (DE: 0.3)</p> <p>b) 7 días: -Mejoría clínica; riesgo GC: 94%</p> <p>c) 2 años -Síntomas respiratorios recurrentes; riesgo GC: 28,6%</p>	<p>Mejoría clínica: -Prednisolona vs placebo: a los 3 días 80% vs 83%; RAR -3.3% (-27,9 a 21,2) y a los 7 días, 90% vs 94%; RAR: -4,4% (-21,3 a 14,4)</p> <p>Cambio en la puntuación clínica: -Prednisolona vs placebo: a los 3 días 2.45 (DE:0.12) vs 2.45 (DE:0.3) ; p=0,59</p> <p>Síntomas respiratorios recurrentes en 2 años: -Prednisolona vs placebo: 35.7% vs 28,4%. IAR: 7,1 (-41,6 a 27,4)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No realizado análisis por intención de tratar - A los 2 años hubo unas pérdidas del 26% de los pacientes - Se excluyó a los niños que vomitaron la solución o no recibieron las dosis de medicación o no usaron los inhaladores según las indicaciones <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica prednisolona oral no presenta beneficios en lactantes con BA a corto ni largo plazo. En la encuesta a los 2 años no queda clara la medida de efecto "síntomas respiratorios recurrentes", pues es un término muy amplio y vago</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES orales					
Intervención: Corticoides orales vs placebo o tratamiento estándar					
Bülow ³¹⁵ 1999 Dinamarca	ECA multicéntrico (3 centros) 4/5 (a,b,c,d)	<p>Emplazamiento: hospital</p> <p>CI: < 24 m ingresados con infección respiratoria VRS+</p> <p>CE: contraindicación tto corticoides, tto corticoides en el mes anterior al ingreso, >48 hs desde toma muestra de VRS, prematuros con EG < 40 SG en el momento aleatorización</p> <p>GI: prednisolona oral (n= 73/65)*: 2 mg/ Kg/día, 5 días)</p> <p>GC: similar con placebo (n= 74/69)* (aleatorizados/ fase seguimiento)</p> <p>El tratamiento se inicia tras el ingreso</p>	<p>Seguimiento a 1 y 12 meses.</p> <p>Medidas de efecto:</p> <p>a)En fase aguda: -Duración de ingreso; riesgo GC: media 4 días -Necesidad de medicación beta2; riesgo GC: 85% -Medidas de soporte: Oxigenoterapia; riesgo GC: 23% Fluidoterapia; riesgo GC: 27%</p> <p>b)Al mes: -Nº pacientes en tto por asma; riesgo GC: 31 -Nº medio de noches con tos; riesgo GC: 6,3</p> <p>c)Al año: -Nº medio noches con tos en últimas 6 semanas; riesgo GC: 7 -Nº pacientes con dtco médico de bronquitis asmática; riesgo basal: 44</p> <p>Análisis subgrupos: -Edad: < 6 mes vs > 6 mes -Historia de alergia</p>	<p>Duración ingreso: -Prednisolona vs placebo: media 3,6 días vs 4 días; p>0,05</p> <p>Necesidad de medicación beta2: -Prednisolona vs placebo: 81% vs 85%; RAR: -4,0 (-16,5 a 8,6)</p> <p>Necesidad oxigenoterapia: -Prednisolona vs placebo: 17% vs 23%; RAR: -6,3 (-19,8 a 7,2)</p> <p>Necesidad fluidoterapia: -Prednisolona vs placebo: 24% vs 27%; RAR: -2,9 (-17,8 a 11,9)</p> <p>Pacientes en tto por asma al mes: -Prednisolona vs placebo: 29 vs 31; p>0,05</p> <p>Nº medio de noches con tos: -Prednisolona vs placebo: en el último mes 6,0 vs 6,3; p>0,05; en últimas 6 semanas: 8,0 vs 7,0; p>0,05</p> <p>Nº pacientes con dtco asma: -Prednisolona vs placebo:38 vs 44; p>0,05</p> <p>No diferencias en el análisis de sbgrupos</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No realizado análisis por intención de tratar - Se produjeron pérdidas diferentes según la variable medida (< 20%), pero no se tuvieron en cuenta para el análisis de los datos <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: no efecto beneficioso de la prednisolona oral ni a corto, ni a medio ni a largo plazo. La población son lactantes ingresados por infección respiratoria VRS+, no sólo BA, con distintos grados de gravedad (incluido un 10% con CPAP)</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES orales					
Intervención: Corticoides orales vs placebo o tratamiento estándar					
Van Woensel ³¹⁷ 2000 Holanda	ECA 4/5 (a,b,c,d)	Emplazamiento: hospital CI: <24m con primer episodio de BA (taquipnea, sibilancias y/o hipoventilación, cianosis y uso de músculos accesorios) VRS+ CE: tratamiento con corticoides orales en 2 meses anteriores GI: prednisolona oral (n= 24): 1mgr/kg/ día cada 12 hs, 7días GC: similar con placebo (n= 23) El tratamiento se inicia en las 24h del ingreso	Seguimiento telefónico a 1 y 5 años Medidas de efecto: -Prevalencia de sibilancias durante 1er año de vida; riesgo GC: 48% -Prevalencia de sibilancias a los 5 años de vida: -Sibilancias transitorias (sibilancias en el 1er año de vida que ceden a los 5); riesgo GC: 17% -Sibilancias persistentes (sibilancias en el 1er año de vida que persisten hasta los 5 años); riesgo GC: 31% -Sibilancias de instauración tardía (no sibilancias en el 1er año y comienzo sobre los 5 años); riesgo GC: 13% Análisis subgrupos: -Gravedad	Prevalencia de sibilancias en 1er año: -Prednisolona vs placebo: 50% vs 48%; RAR 2.2% (-26 a 30) Prevalencia de sibilancias a los 5 años: -Prednisolona vs placebo: para sibilancias transitorias: 8% vs 17%; RAR: 9.1% (-10 a 28); para sibilancias persistentes: 42% vs 31% ; IAR: 11.2% (-16 a 38); para sibilancias tardías: 17% vs 13%; IAR: 3.6% (-16 a 23) No diferencias significativas respecto al análisis por gravedad	Limitaciones: - Muestra pequeña (cálculo efectuado para el estudio a corto plazo realizado por los mismos autores en 1997) - Sesgo de memoria del cuestionario telefónico de seguimiento (minimizado por el doble ciego) Efectos adversos: no constan Importancia clínica: no efectivo prednisolona oral para prevenir sibilancias postbronquiolitis (VRS+) a medio ni a largo plazo Conflictos de interés: no constan

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES orales					
Intervención: Corticoides orales vs placebo o tratamiento estándar					
Zhang ³²⁰ 2003 Brasil	ECA 3/5 (a,b,d)	Emplazamiento: hospital CI: < 12 m ingresados con BA: primer episodio de sibilancias y dificultad respiratoria, en contexto de una viriasis (coriza y/o T ^a >37.5) CE: < 4 semanas, enfermedad cardio-pulmonar crónica, rpta favorable a una dosis de fenoterol, corticoides en las 4 semanas anteriores, estado crítico GI: prednisolona oral (n= 28): 1 mgr/kg/ día y 5 días + tto estándar GC: tto estándar (n= 24)	Seguimiento a 1, 3, 6 y 12 meses Medidas primarias: -Sibilancias a 1 mes; riesgo GC: 83,3% -Sibilancias a 3 meses; riesgo GC: 79,2% -Sibilancias a 6 meses; riesgo GC: 66,7% -Sibilancias a 12 meses; riesgo GC: 58,3% Medidas secundarias: -Días de hospitalización; riesgo GC: 5 -Duración oxigenoterapia; riesgo GC: 24 hs -Días hasta mejoría clínica; riesgo GC: 4	Sibilancias a 1 mes: -Prednisolona vs control: 73.1% vs 83,3%; RAR: -8.3% (-30 a 14) Sibilancias a 3 meses: -Prednisolona vs control: 73.1% vs 79,2%; RAR: -6.2% (-27 a 19) Sibilancias a 6 meses: -Prednisolona vs control: 65.4% vs 66,7%; RAR: -1.3% (-27 a 25) Sibilancias a 12 meses: -Prednisolona vs control: 50.0% vs 58,3; RAR: -8.3% (-35 a 19) Días de hospitalización: -Prednisolona vs control: 6 vs 5; p=0.7 Días de oxigenoterapia -Prednisolona vs control: 24 hs vs 24 hs; p=0.4 Días hasta mejoría clínica: -Prednisolona vs control: 4 vs 4; p=0.8	Limitaciones: <ul style="list-style-type: none"> - No enmascaramiento, dado que el Grupo control no recibió placebo (en todo caso el sesgo favorecería al GI, lo que no modificaría el resultado final) - Muestra pequeña. El tamaño de la muestra se calculó para demostrar una reducción del 50% en las sibilancias postbronquiolitis, pero puede ser escasa para demostrar una diferencia menor (en cualquier caso, no sería de esperar cambios con mayor tamaño muestral dada la similitud de resultados en variables primarias y secundarias) Efectos adversos: no Evidencia directa: no efecto de un ciclo corto de prednisolona oral sobre los efectos a corto y largo (sibilancias postbronquiolitis) en BA hospitalizadas, si bien no diferencia en el estudio el tipo de virus Conflictos de interés: no

Revisión sistemática sobre CORTICOIDES nebulizados

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
CORTICOIDES NEBULIZADOS					
Blom ⁴⁰⁷ 2006 5 estudios* Reino Unido (4) Israel (1)	RS con MA de ECA 5/5 (a,b,c,d,e)	<p>Búsqueda: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE y Current Contents hasta septiembre 2006 de ECA o cuasialeatorizados comparando corticoides inhalados vs placebo en < 2 años con BA (el tto debía haberse iniciado durante la fase aguda de la infección y seguimiento mínimo de 3 meses) No restricción de idiomas</p> <p>Estudios: 5 ECA (n= 374): 3: budesonida 1: fluticasona 1: dexametasona</p>	<p>Medidas principales: -Incidencia de episodios de sibilancias diagnosticados por un médico</p> <p>Medidas secundarias: -Ingresos hospitalarios por obstrucciones bronquiales -Uso de tto (broncodilatadores y/o corticoides) durante el seguimiento -Días con síntomas registrados por los padres</p> <p>Análisis subgrupos: -Según la duración del tratamiento: 1 a 2 sem, 3 a 8 sem y 9 a 16 sem -VRS Datos dicotómicos: RR Puntuaciones clínicas: diferencias de medias</p>	<p>-Incidencia de episodios de sibilancias diagnosticados por un médico RR= 1,15 (0,80 a 1,65) -Ingresos hospitalarios por obstrucciones bronquiales RR= 1,09 (0,74 a 1,59) -Uso de tto (broncodilatadores y/o corticoides) durante el seguimiento RR= 0,95 (0,76 a 1,17) para broncodilatadores -Días con síntomas registrados por los padres RR= 0,85 (0,64 a 1,12) para corticoides</p> <p>No se pudieron agrupar, pero ningún estudio mostró beneficio sobre la tos o sibilancias -Según la duración del tratamiento: 1 a 2 sem, 3 a 8 sem y 9 a 16 sem No influyó -VRS No influyó (2 ECA sólo incluyeron BA VRS + y en los otros 3 ECA la proporción de niños con VRS osciló entre 41 y 82%)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En ninguno de los ECA se describió con suficiente detalle la aleatorización para conocer si existía ocultación de la misma - Heterogeneidad de los ECA (modelo de efectos aleatorios en el MA) en cuanto a corticoides utilizados, dosis empleadas y vía de administración <p>Efectos adversos: no se informó de ningún efecto adverso en los 3 ECA que lo evaluaron</p> <p>Importancia clínica: existe evidencia de buena calidad (mediana de 4 en escala Jadad) que apoya la ausencia de efecto de los glucocorticoides 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</p> <p>Consistencia: el estudio de Fox-1999 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). Sólo el estudio de Wong-2000 encuentra algún beneficio: menor uso de broncodilatadores/corticoides</p> <p>Conflictos de interés: no En 3 ECA se reportó e patrocinio de la industria farmacéutica y en 2 por una institución de calidad</p>

* Los otros ECA con corticoides inhalados se excluyeron por ser de baja calidad

Tablas de evidencia de prevención: INMUNOGLOBULINAS

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
INMUNOGLOBULINAS					
Intervención: Inmunoglobulinas vs placebo					
Groothuis ⁴⁰⁸ 1993 USA	ECA multicéntrico (5 centros) 2/5 (a,d)	Emplazamiento: hospital CI: ≤48 meses con cardiopatía congénita o miocardiopatía, DBP o ≤ 35 SG y edad cronológica < 6 meses CE: inmunodeficiencia, mal control cardiológico o fallo renal, VM y esperanza de vida < 6 meses G11: Ig alta dosis IV (n=81): 750 mg/Kg cada mes G12: Ig baja dosis IV (n=79): 150 mg/Kg cada mes GC: no tratamiento (n=89)	Seguimiento durante la segunda estación epidémica Medidas principales: -Infecciones respiratorias inferiores por VRS; riesgo GC: 22,4% -Gravedad de la enfermedad VRS Medidas secundarias: -Hospitalización; riesgo GC: 20,2% -Días de hospitalización; riesgo GC: 128	Infecciones respiratorias inferiores por VRS: -G11 vs GC: 8,6% vs 22,4%; RAR= 13,8%; RRR= 62% (p= 0,01); -G12 vs GC: RRR= 27% (p= 0,35) Reducción infección VRS moderada-grave: -G11 vs GC: RRR= 72% (p= 0,03) -G12 vs GC: RRR= 53% (p= 0,13) Hospitalización: -G11 vs GC: 7,4% vs 20,2%; RAR= 12,8%; RRR= 63% (p= 0,02) Días de hospitalización: -G11 vs GC: 43 vs 128; p= 0,002 Días en UCI: -G11 vs GC: p= 0,05 Uso de ribavirina: -G11 vs GC: p= 0,05 Mortalidad: G11 vs G12 vs GC: 3 vs 3 vs 0; p= 0,15	Limitaciones: - Secuencia de aleatorización no descrita - Sólo cegamiento para seguimiento telefónico Efectos adversos: generalmente leves: sobrecarga líquidos (5 niños), desaturación (8) y fiebre (6). El mayor problema con el acceso intravenoso Importancia clínica: diferencias significativas con Ig alta dosis; en el caso de Ig baja dosis sólo diferencia en días de UCI. Conflictos de interés: distintas fuentes de financiación, incluida MedImmune

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
INMUNOGLOBULINAS					
Intervención: Inmunoglobulinas vs placebo					
<p>PREVENT Study Group 409 1997 USA</p>	<p>ECA multicéntrico (54 centros) 4/5 (a,b,c,d)</p>	<p>Emplazamiento: hospital CI: ≤24 meses con DBP y necesidad de O2 en los últimos 6 meses y < 6 meses nacidos prematuros (≤ 35 SG) CE: inmunodeficiencia, hospitalizados en la aleatorización, VM, esperanza de vida < 6 meses, tto con IgIV en los últimos 2 meses, fallo renal GI: Ig IV (n=250): 750 mg/Kg (15 ml/Kg) cada mes GC: similar con placebo (n=260): albumina 1% IV (15 ml/Kg)</p>	<p>Seguimiento hasta 30 días después de última dosis Medidas principales: -Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS; riesgo GC: 13,5% Medidas secundarias: a) Estadística por 100 niños*: -Días hospitalización; riesgo GC: 129 -Días oxigenoterapia; riesgo GC:85 -Necesidad VM; riesgo GC: 1,9% -Necesidad de UCI; riesgo GC: 4,6% -Días de UCI; riesgo GC: 50 -Días con escala LRI ≥3; riesgo GC: 106 b) Estadística por ingreso**: -Días hospitalización; riesgo GC: 9,5 -Días oxigenoterapia; riesgo GC: 6,3 -Necesidad VM; riesgo GC: 14,2% -Necesidad de UCI; riesgo GC: 34% -Días de UCI; riesgo GC: 3,7 -Días con escala LRI ≥3; riesgo GC: 7,8 Análisis subgrupos: -Sexo -Prematuridad -DBP -Edad ≤6 o > 6 meses</p>	<p>Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS: -IgIV vs placebo: 8,0% vs 13,5%; RAR: 5,5 (0,1 a 10,8) ; RRR: 41 (-0,1 a 64) ; NNT: 18 (9 a 100) Días hospitalización: -IgIV vs placebo: (por 100 niños) 60 vs 129; p=0,045; (por ingreso) 7,5 vs 9,5 Días oxigenoterapia: - IgIV vs placebo: (por 100 niños) 34 vs 85 ; p=0,007; (por ingreso) 4,2 vs 6,3 Necesidad VM: - IgIV vs placebo: (por 100 niños) 2% vs 1,9%; p= ns; (por ingreso) 25% vs 14,2% Necesidad UCI: - IgIV vs placebo: (por 100 niños) 3,2% vs 4,6%; p=ns; (por ingreso) 40% vs 34% Días UCI: - IgIV vs placebo: (por 100 niños) 28 vs 50; p= ns; (por ingreso) 3,5 vs 3,7 Días con escala LRI ≥3: - IgIV vs placebo: (por 100 niños) 49 vs 106; p= 0,049; (por ingreso) 6,1 vs 7,8 La RRR de hospitalización por VRS en los subgrupos analizados oscila entre 17 y 80%</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento relativamente corto: sólo 30 días después del fin del período epidémico. No bien definido el número de infusiones de IgIV - 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) <p>Efectos adversos: similares entre GI y GC. Destacan las complicaciones secundarias a la sobrecarga de volumen infundida, principalmente en DBP</p> <p>Importancia clínica: aunque el ECA es metodológicamente correcto, presenta marcadas limitaciones tras su valoración crítica. Sin embargo, hoy el balance riesgo-beneficios es desfavorable respecto a palivizumab</p> <p>Conflictos de interés: Liderado por MedImmune</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
INMUNOGLOBULINAS					
Intervención: Inmunoglobulinas vs placebo					
Simoes ⁴¹⁰ 1998 USA	ECA multicéntrico (5 centros) 3/5 (a,b,d)	Emplazamiento: hospital CI: ≤48 meses con cardiopatía congénita o miocardiopatía CE: inmunodeficiencia, reacción a hemoderivados, fallo renal, VM y esperanza de vida < 6 meses GI: Ig alta dosis IV (n= 202): 750 mg/Kg cada mes GC: no tratamiento (n= 214)	Seguimiento mensual y hasta 16 sem después de última dosis Medidas principales: Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS; riesgo GC: 15% Medidas secundarias: a) Estadística por 100 niños*: -Días hospitalización; riesgo GC: 107 -Necesidad VM; riesgo GC: 3% -Días VM; riesgo GC: 55 -Necesidad de UCI; riesgo GC: 5% -Días de UCI; riesgo GC: 68 -Días con escala LRI ≥3; riesgo GC: 86 -Mortalidad; riesgo GC: 6,1% b) Estadística por ingreso**: -Días hospitalización; riesgo GC: 7,1 -Necesidad VM; riesgo GC: 18,7% -Días VM; riesgo GC: 3,6 -Necesidad de UCI; riesgo GC: 31% -Días de UCI; riesgo GC: 14,5 -Días con escala LRI ≥3; riesgo GC: 5,7 -Mortalidad; riesgo GC: 37,1% Análisis subgrupos: -Edad ≤6 o > 6 meses -Tipo cardiopatía	Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS: -IgIV vs placebo: 10% vs 15%; RAR: 5 (-1,8 a 10,9) ; RRR: 31 (-16 a 58) Días hospitalización: -IgIV vs placebo: (por 100 niños) 72 vs 107; p=0,15; (por ingreso) 6,9 vs 7,1 Necesidad VM: - IgIV vs placebo: (por 100 niños) 2% vs 3%; p= 0,51; (por ingreso) 24% vs 19% Días VM -IgIV vs placebo: (por 100 niños) 46 vs 55; p= 0,59; (por ingreso) 4,4 vs 3,9 Necesidad UCI: - IgIV vs placebo: (por 100 niños) 2% vs 5%; p=0,23; (por ingreso) 38% vs 31% Días UCI: - IgIV vs placebo: (por 100 niños) 50 vs 68; p= 0,24; (por ingreso) 12,6 vs 14,5 Días con escala LRI ≥3: - IgIV vs placebo: (por 100 niños) 57 vs 86; p= 0,54; (por ingreso) 5,4 vs 5,7 Mortalidad: - IgIV vs placebo: (por 100 niños) 6,4% vs 6,1%; p= ns; (por ingreso) 62% vs 37% La RRR de hospitalización por VRS es mayor en los < 6 meses (58%; p=0,01)	Limitaciones: - Sólo cegamiento para seguimiento telefónico - 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) Efectos adversos: mayor incidencia de episodios cianóticos en cardiopatías cianógenas (28% vs 8,5% GC; p= 0,009) Importancia clínica: la única diferencia significativa es la reducción de hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS en < 6 meses. Se desaconseja su uso en cardiopatías cianógenas Conflictos de interés: financiado por MedImmune

*Datos dados por el ECA. ** Datos calculados sobre los niños que ingresan (de donde se obtienen los resultados)

b) Revisión sistemática sobre INMUNOGLOBULINAS

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Intervención: Inmunoglobulina vs placebo					
Wang ⁴¹¹ 2000 estudios	RS con MA de ECA 4/5 (a,c,d,e)	Búsqueda: MEDLINE, Cochrane Acute Respiratory Infections, abstracts congresos de ECA que utilicen IgVRS policlonal o monoclonal como prevención en población de riesgo de VRS (DBP, cardiopatías, prematuridad) < 48 meses Estudios: 4 estudios (n= 2598): 3 con IgIV y 1 con palivizumab	Medidas principales: -Hospitalización Medidas secundarias: -Ingreso UCI -Ventilación mecánica -Mortalidad Análisis subgrupos: -Prematuros -DBP -Cardiopatías	-Hospitalización OR: 0,48 (0,37 a 0,64); NNT= 17 -Ingreso UCI OR: 0,47 (0,20 a 0,77); NNT= 50 -Ventilación mecánica OR: 0,99 (0,28 a 2,07) -Mortalidad OR: 1,15 (0,63 a 2,11) Reducción hospitalización en prematuros [OR: 0,27 (0,15 a 0,49)]; en DBP [OR: 0,54 (0,37 a 0,80)] y cardiopatías [OR: 0,64 (0,37 a 1,10)]	Limitaciones: <ul style="list-style-type: none">- No exhaustiva búsqueda bibliográfica en bases de datos- Estudia conjuntamente IgIV policlonal y Ac monoclonales IM (palivizumab)- Estudio retirado de la Colaboración Cochrane recientemente Efectos adversos: descrito en los estudios fiebre, dificultad respiratoria, acrocianosis, taquicardia y desaturación Importancia clínica: preferible el uso de Ac monoclonal que IgIV. Destacar 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 (1993) y 10,6% de Impact Study (1998) Consistencia: 3 de los 4 ECA encontraban disminución significativa en los días de hospitalización Conflictos de interés: el autor principal ha participado en Impact Study y es consultor de laboratorios MedImmune y Abbot

Tablas de evidencia de prevención: MONTELUKAST

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
MONTELUKAST					
Intervención: Montelukast vs placebo					
Bisgaard ⁴¹² 2003 Dinamarca	ECA multicéntrico (11 centros) 2/5 (b,c)	<p>Emplazamiento: hospital; dos períodos epidémicos (1999-2001)</p> <p>CI: 3-36 meses ingresados por BA VRS+ moderada/grave</p> <p>CE: asma, tto anti-asmático, prematuros y enfermedades crónicas</p> <p>GI: montelukast via oral (n=65/55/39)*: 5 mg/día, 28 días</p> <p>GC: similar con placebo (n= 65/61/48)* *(aleatorizados/fase intervención/fase seguimiento)</p> <p>ECA desarrollado en dos fases: intervención (hasta el día 28) y seguimiento posterior sin realizar ninguna intervención (entre el día 28 y hasta el primer día del tercer mes de seguimiento)</p>	<p>Seguimiento en las dos fases con diario de síntomas</p> <p>Medida principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de síntomas durante 24 hs en los cinco ítems valorados (tos diurna, tos nocturna, sibilancias, disnea y limitación de la actividad) durante el periodo de intervención. Riesgo GC: 4% <p>Medidas secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Exacerbaciones; riesgo GC: 18% -Uso de tratamiento de rescate con corticoides; riesgo GC: 15% -Días sin tratamiento de rescate con beta2; riesgo basal: 64% -Noches sin tratamiento de rescate con beta2; riesgo basal: 89% -Puntuación individual alcanzada en cada ítem (entre 0-4); mediana GC: 1,4 (1,0-1,9) -Ausencia de síntomas durante 24 horas en los cinco ítems valorados en la escala desde el día 28 y el inicio del tercer mes de seguimiento. 	<p>Ausencia de síntomas durante 24 hs en los cinco ítems en la fase de intervención:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Montelukast vs placebo: 22% vs 4%; p=0,015 <p>Densidad de incidencia GI: 376 días libres de síntomas de 1708 días seguidos. Densidad de incidencia GC: 62 de 1540 días</p> <p>Diferencia de incidencias: 18 días/100 tratados (15,5 a 20,4), lo que equivale a tratar 5,5 días para obtener 1 día libre de síntomas</p> <p>Exacerbaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Montelukast vs placebo: 7% vs 18%; RAR: 11,6 (-0,3 a 23,6); RRR: 64(-1,7 a 129,6) <p>Uso de corticoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Montelukast vs placebo: 5% vs 15%; RAR: 10 (-1,2 a 20,4); RRR: 66 (-21,1 a 90,6) <p>Días sin tratamiento con beta2:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Montelukast vs placebo: 75% vs 89%; RAR: 11 (-4,9 a 28,5); RRR: 18,5 (-7,3 a 51,5%) <p>Noches sin tratamiento con beta2:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Montelukast vs placebo: 96% vs 89%; RAR: 7 (-1,7 a 17); RRR: 8,6 (-2,1 a 20,4) <p>Puntuación en cada ítem: ns en ningún caso, salvo tos diurna: GI: 1,3 (0,8-1,6) vs GP: 1,4 (1,0-1,9), p= 0,043</p> <p>Ausencia de síntomas durante 24 hs en los cinco ítems en la fase de seguimiento: ns en las variables medidas</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variable de resultado principal no se describe claramente al definir el objetivo del estudio (duda si elegida post-hoc) - Dada la duración del periodo de intervención (28 días) y que ésta se inició en los 7 primeros días de inicio de los síntomas, es difícil saber si se mide eficacia del tto para el episodio agudo de BA o para prevención de reagudizaciones - Falta de potencia estadística (pocos casos estudiados). No se describe adecuadamente cómo se calculó el tamaño de la muestra - El problema se agrava al haber pérdidas, sobre todo en el periodo postintervención (33,1% de pacientes perdidos). No análisis por intención de tratar - Ausencia de análisis multivariante para control de variables que se distribuyeron de forma descompensada (aunque no diferencia estadísticamente significativa) y que son potenciales confusoras (guardería, atopía) <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: las limitaciones de este estudio no aconsejan extraer conclusiones sobre sus resultados, ni a favor ni en contra de la intervención. El ECA se realizó en BA que precisaron ingreso, por lo que no es prudente extrapolar los resultados de este estudio a los niños con BA diagnosticados y controlados en Atención Primaria, presumiblemente con afectación más leve</p> <p>Conflictos de interés: el laboratorio MSD proporcionó la medicación</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
MONTELUKAST					
Intervención: Montelukast vs placebo					
Bisgaard ⁴¹³ 2008 Dinamarca	ECA multicéntrico (118 centros de 26 países distribuidos en todos los continentes) 4/5 (a,b,c,e)	Emplazamiento: hospita hospitalizados por un primer o segundo episodio de BA por VRS. El diagnóstico de BA fue realizado por un médico con criterios CE: más de 8 días de síntomas y más de un episodio de BA previo a la hospitalización. El ingreso debía ser de al menos 24 horas; se incluyeron algunos pacientes con ingreso < 24 horas si presentaban un nivel de gravedad predefinido (escala de gravedad ≥5 sobre 8) G11: montelukast granulado (n=327/315/248)*: 4 mg/día, 28 días G12: montelukast granulado (n=324/319/236)*: 8 mg/día, 28 días GC: similar con placebo (n= 328/318/261)* *(aleatorizados/fase intervención/fase seguimiento) ECA desarrollado en dos fases: 4 sem (periodo I) y 20 sem (periodo II)	Seguimiento en las dos fases con diario de síntomas y evaluación clínica Medida principal: - Porcentaje de días libre de síntomas (DLS: ausencia de tos diurna, tos nocturna, sibilancias y disnea) en periodo I. Riesgo GC: 37,0%(DE 30,7) Medidas secundarias: - Porcentaje de días libres de BA (DLB: no síntomas diurnos ni nocturnos, no uso de beta- agonistas y no precisar uso del sistema sanitario). Riesgo GC: 32,5%(CE 29,5) -Exacerbaciones. Riesgo GC: 33,3% -Media de puntuación clínica de los síntomas individuales. Riesgo GC: 0,39 (DE 0,39) -Días con uso de corticoides. Riesgo GC: 19,2%	Porcentajes medios de DLS en periodo I: -G11 vs G12 vs GC: 38,6 (DE 30,4) vs 38,5 (DE 29,9) vs 37,0 (DE 30,7) Diferencia de medias entre G11 y GC: 1,9% (- 2,9 a 6,7); p= ns Diferencias de medias entre G12 y GC: 1,6% (- 3,2 a 6,5); p= ns No diferencias significativas tampoco en DLS en periodo I + II No diferencias significativas entre los tres grupos en las variables secundarias En el análisis post-hoc de 523 pacientes con síntomas persistentes (≤30% DLS en semanas 1-2) sí se apreciaron diferencias entre los G1 y GC en las semanas 3-24 en el porcentaje de DLS: 5,7 (0,0 a 11,3) entre G11 y GC y 5,9 (0,1 a 11,7) entre G12 y GC	Limitaciones: - Pérdidas postaleatorización altas (24%) Por ello, las diferencias significativas encontradas en el análisis post-hoc (BA con síntomas persistentes) deben ser confirmadas en futuros estudios Efectos adversos: ambas dosis de tratamiento fueron bien toleradas, con efectos adversos similares al GC Importancia clínica: la fortaleza de este estudio sobre el ECA previo de los mismos autores es que se amplía el tamaño muestral (979 niños de 118 centros frente a 130 de 11 centros), se estudian dos dosis de montelukast (4 y 8 mg frente a 5 mg) y se amplía el período de intervención (dos períodos, de 4 y 20 semanas frente a 4 semanas). Considerando la mayor validez interna y externa del presente estudio, la eficacia de montelukast parece cuestionable. La importancia clínica del efecto observado en el análisis post- hoc, en pacientes con síntomas persistentes, resulta difícil de estimar teniendo en cuenta la variedad de síntomas valorados y la ausencia de datos sobre otras variables del estudio; no obstante, el tamaño del efecto no alcanza el 8% propuesto por los autores en el cálculo del tamaño muestral. En ausencia de más estudios que lo apoyen, el uso de montelukast en BA con síntomas persistentes sólo podrá ser considerado de forma restringida, valorando la situación de cada paciente y las distintas opciones terapéuticas disponibles Conflictos de interés: la mayoría de los autores han recibido ayudas de laboratorios comerciales y cinco autores pertenecen a Merck Research Laboratories. Beca de Merck Research Laboratories.

Tablas de evidencia de prevención: PALIVIZUMAB

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
PALIVIZUMAB					
Intervención: Palivizumab vs placebo					
Impact Study ⁴¹⁴ 1988 EE.UU Canadá Reino Unido	ECA multicéntrico (139 centros) 5/5 (a,b,c,d,e)	Emplazamiento: hospital; un periodo epidémico (1996-7) CI: 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) CE: hospitalización >30 días y VM, esperanza de vida <6 meses, infección activa o reciente por VRS, disfunción hepática o renal, convulsiones, inmunodeficiencias, cardiopatía congénita (salvo conducto arterioso o defectos septales no hemodinámicamente significativos), alergia a los productos IgG, administración de inmunoglobulinas, vacunas u otros productos frente VRS GI: palivizumab IM (n=1002): 15 mg/Kg cada mes y durante 5 meses (octubre-marzo) GC: similar con placebo (n= 500)	Seguimiento durante 150 días (hasta 30 días después de última dosis) Medida principal: -Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS; riesgo GC: 10,6% Medidas secundarias: a) Estadística por 100 niños*: -Días hospitalización; riesgo GC: 62,6 -Días oxigenoterapia; riesgo GC: 50,6 -Necesidad VM; riesgo GC: 0,7% -Días VM; riesgo GC: 1,7 -Necesidad de UCI; riesgo GC: 3,0% -Días de UCI; riesgo GC: 12,7 -Mortalidad; riesgo GC: 1% b) Estadística por ingreso**: -Días hospitalización; riesgo GC: mediana 5,9 -Días oxigenoterapia; riesgo GC: mediana 4,8 -Necesidad VM; riesgo GC: 7% -Días VM; riesgo GC: 8,5 -Necesidad de UCI; riesgo GC: 28% -Días de UCI; riesgo GC: 4,2 -Mortalidad; riesgo GC: 0% Análisis subgrupos: -Edad gestacional (<32 SG y ≥ 32 SG) -DBP	Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS: -Palivizumab vs placebo: 4,8% vs 10,6%; RAR: 5,8 (2,8 a 8,8) ; RRR: 55 (38 a 72) ; NNT: 17,2 (11 a 36) Días hospitalización: -Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 36,4 vs 62,6;p<0,001; (por ingreso) 7,6 vs 5,9 Días oxigenoterapia: - Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 30,3 vs 50,6;p<0,001; (por ingreso) 6,3 vs 4,8 Necesidad VM: - Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 0,7% vs 0,2%;p= ns; (por ingreso) 54% vs 7% Días VM: - Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 8,4 vs 1,7;p= ns; (por ingreso) 12,0 vs 8,5 Necesidad UCI: - Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 1,3% vs 3,0%;p=0,026; (por ingreso) 27% vs 28% Días UCI: - Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 13,3 vs 12,7;p= ns; (por ingreso) 10,5 vs 4,2 Mortalidad: - Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 0,4% vs 1%; (por ingreso) 4,1% vs 0% -RRR en < 32 SG: 47% y en ≥ 32 SG: 80% -RRR con DBP: 39% (20 a 58) y sin DBP: 78% (66 a 90)	Limitaciones: -Sólo se estudió un periodo epidémico -Seguimiento relativamente corto: sólo 30 días después del fin del periodo epidémico -Los pacientes del GC tienen menor exposición ambiental al tabaco (estadísticamente significativa), lo que va en contra de la hipótesis nula (y no influiría en los resultados) -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 Efectos adversos: similar en GI (11%) que en GC (10%). Los más frecuentes en ambos grupos son fiebre, irritabilidad y reacción en lugar de punción. No diferencias en la mortalidad (0,4% GI y 1% en GC) y en ningún caso debido a palivizumab Importancia clínica: aunque el ECA es metodológicamente correcto, presenta marcadas limitaciones tras su valoración crítica. Los beneficios del palivizumab parecen merecer la pena frente a los perjuicios, pero dudoso frente a los costes (se han desarrollado múltiples estudios de evaluación económica). Entre los grupos de mayor riesgo (<32 SG y con DBP) resulta menos efectivo. Discreta reducción del número de ingresos en términos absolutos (RAR= 5,8), de ahí el interés del riesgo basal de ingreso y criterios de hospitalización de la población de prematuros en estudio Conflictos de interés: financiado por MedImmune, empresa fabricante del palivizumab

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
PALIVIZUMAB					
Intervención: Palivizumab vs placebo					
Feltes ⁴¹⁵ 2003 EE.UU Canadá Reino Unido Polonia Alemania Francia Suecia	ECA multicéntrico (76 centros) 5/5 (a,b,c,d,e)	Emplazamiento: hospital; cuatro períodos epidémicos (1998-2002) CI: ≤24 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa en el que no se ha realizado cirugía correctora o sólo se ha realizado una cirugía paliativa CE: enfermedad cardíaca o pulmonar inestable, precisar soporte respiratorio (CPAP, VM, ECMO, etc), esperanza de vida <6 meses, infección activa o reciente por VRS, inmunodeficiencias, administración de inmunoglobulinas, vacunas u otros productos frente VRS, etc GI: palivizumab IM (n=639): 15 mg/Kg cada mes y durante 5 meses (octubre-marzo) GC: similar con placebo (n= 648)	Seguimiento durante 150 días (hasta 30 días después de última dosis) Medida principal: -Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS (incluida hospitalización nosocomial); riesgo GC: 9,7% Medidas secundarias: a) Estadística por 100 niños*: -Días hospitalización; riesgo GC: 129 -Días oxigenoterapia; riesgo GC:101,5 -Necesidad VM; riesgo GC: 2,2% -Días VM; riesgo GC: 54,7 -Necesidad de UCI; riesgo GC: 3,7% -Días de UCI; riesgo GC: 71,2 -Mortalidad; riesgo GC: 4,2% b) Estadística por ingreso**: -Días hospitalización; riesgo GC: 13,3 -Días oxigenoterapia; riesgo GC: 10,4 -Necesidad VM; riesgo GC: 58,3% -Días VM; riesgo GC: 25,3 -Necesidad de UCI; riesgo GC: 38,1% -Días de UCI; riesgo GC: 7,3 -Mortalidad; riesgo GC: ¿? Análisis subgrupos: -Cardiopáticas cianógenas vs acinógenas	Hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS: -Palivizumab vs placebo: 5,3% vs 9,7%; RAR: 4,4 (1,7 a 7,3) ; RRR: 45 (23 a 67) ; NNT: 23 (14 a 67) Días hospitalización: -Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 57,4 vs 129; p=0,03; (por ingreso) 10,8 vs 13,3 Días oxigenoterapia: - Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 27,9 vs 101,5;p<0,014; (por ingreso) 5,2 vs 10,4 Necesidad VM: - Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 1,3% vs 2,2%;p= ns; (por ingreso) 61,5% vs 58,3% Días VM: - Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 6,5 vs 54,7;p= ns; (por ingreso) 5,2 vs 25,3 Necesidad UCI: - Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 2% vs 3,7%;p=ns; (por ingreso) 38,2% vs 38,1% Días UCI: - Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 15,9 vs 71,2;p= ns; (por ingreso) 3,0 vs 7,3 Mortalidad: - Palivizumab vs placebo: (por 100 niños) 3,3% vs 4,2% -RAR en cianógenas: 2,3%; RRR: 29,6%; NNT: 43 (17 a 72) -RRR en acinógenas: 6,5%; RRR: 58,2%; NNT: 15 (9 a 40)	Limitaciones: - En los CI no queda bien definido el concepto de "hemodinámicamente inestable" - Seguimiento relativamente corto: sólo 30 días después del fin del período epidémico - 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 las diferencias entre GI y GC son menos marcadas Efectos adversos: similar en GI (95,6%) que en GC (96,5%). Pocos efectos adversos tuvieron una incidencia absoluta mayor de 1% en el GI que en el GC. La única diferencia significativa observada fue la mayor presencia de graves eventos adversos en el GC (63,1%) que en el GI (55,4%), pero aunque se describe en el texto qué se consideran graves eventos adversos, no se detalla en el texto a qué se refiere y si tuvo relación con la aplicación de la medicación. Importancia clínica: aunque el ECA es metodológicamente correcto, presenta limitaciones tras su valoración crítica. Los beneficios del palivizumab parecen merecer la pena frente a los perjuicios, pero dudoso frente a los costes (se han desarrollado múltiples estudios de evaluación económica). Entre los grupos de mayor riesgo (cardiopatías cianógenas) resulta menos efectivo. Discreta reducción del número de ingresos en términos absolutos (RAR= 4,4), de ahí el interés del riesgo basal de ingreso y criterios de hospitalización de la población de cardiopatas en estudio Conflictos de interés: financiado por MedImmune, empresa fabricante del palivizumab

*Datos dados por el ECA. ** Datos calculados sobre los niños que ingresan (de donde se obtienen los resultados)

Tablas de evidencia en PREVENCIÓN: PALIVIZUMAB (Estudios observacionales)

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Abadesso ⁴¹⁶ 2004 Portugal	Serie de casos 2/5 (a,d)	Emplazamiento: hospital (UCIN y UCIP) 2 brotes epidémicos intrahospitalarios consecutivos (noviembre-diciembre de 1998 y febrero 1999) CI: niños ingresados en UCIN o UCIP entre noviembre de 1998 y marzo de 1999 CE: no definidos Cohorte expuesta a P vz (n=19): no consta dosis Cohorte no expuesta (segundo brote) (n=41; 350 niños-día).	Medidas de efecto: - Fallecimientos durante primer brote - Fallecimientos durante segundo brote (en niños con infección por VRS) - Riesgo de infección por VRS después de la administración de P vz (como medida adicional para controlar el brote epidémico)	3 casos de infección por VRS en el primer brote y 8 en el 2º brote; 3 casos índice y 5 contagios a partir de éstos Población expuesta en segundo brote: 41, 38, 27 y 39 en las sucesivas quincenas. Medidas de efecto: - Fallecimientos durante primer brote: 0 (0%) - Fallecimientos durante segundo brote (en niños con infección por VRS): 1 (12,5%) - Riesgo de infección en el segundo brote: en los primeros 15 días 2,4%; en los siguientes 15 días 10,2%; En niños de <32 sem gestación 6,25% y 20% - Riesgo de infección por VRS después de la administración de P vz: 0 (0%)	Limitaciones: - No se aportan criterios clínicos de BA - El primer brote se controló eficazmente con las medidas habituales (aislamiento, lavado de manos) - Durante el 2º brote, la administración de P vz pudo coincidir con la remisión del brote. - No evaluación ciega de exposición y efecto Efectos adversos: no constan Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de infección tras profilaxis con P vz en brotes de infección nosocomial. No se puede estimar la fracción atribuible a P vz en la prevención de nuevos casos de infección por VRS. Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Boivin ⁵⁵ 2007 Canadá	Cohorte 3/5 (b,c,d)	<p>CI: 116 niños (edad media 32 semanas) que han recibido al menos una dosis de palivizumab en la estación 2004-2005 (12% habían tenido bronquiolitis previas)</p> <p>Cinco grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prematuros <33 semanas (64,7%) - Prematuros 33-35 semanas (14,7%) con factores de riesgo - Enfermedad pulmonar (6%) - Cardiópatas (6%) - Otros (8,6%) 	<p>Estudio etiológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspirado nasofaríngeo - Cultivo vírico y PCR Multiplex: influenza, VRS y Metapneumovirus - Secuenciación del gen de la proteína de Fusión del VRS (once aislados) <p>Otras variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo de riesgo - Dosis de palivizumab y días desde la dosis <p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consultas u Hospitalizaciones por infecciones respiratorias; seguimiento medio hasta consulta/hospitalización 7 meses. - Clínica (Fiebre) 	<p>Episodios detectados: 76 consultas y 14 ingresos. 36 bronquiolitis (22% por VRS), de ellas 4 ingresaron (1 por VRS)</p> <p>Las infecciones por VRS ocurrieron tras una media de 5,5 dosis de palivizumab y en un período medio de 14 días tras su administración</p> <p>Riesgo de bronquiolitis: 31%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cualquier causa: 31% - Ingreso por bronquiolitis: 3,4% - BA por VRS: 6,9% - Ingresos por BA por VRS: 0,8% 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tamaño muestral pequeño - La documentación de etiología vírica en la serie es baja. Sugiere modificación del perfil etiológico o interferencia en su identificación. - Se circunscribe a una sola temporada - Carece de grupo control no tratado - No se presenta información clínica de las bronquiolitis <p>Evidencia directa: Escasa evidencia indirecta sobre el riesgo de infección por VRS en niños tratados con palivizumab. Las bronquiolitis ingresadas sólo representan una pequeña proporción del total. Sugiere modificación del perfil etiológico de las bronquiolitis (22,2% por VRS).</p> <p>Conflictos de intereses: Estudio financiado por MedImmune Inc.</p>
Cohen ⁴¹⁷ 2008 USA	Cohortes 2/5 (c, d)	<p>CI: 1500 niños con cardiopatía congénita tratados con al menos una dosis de P vz de 2000 a 2004 en 256 consultorios o clínicas distribuidos por USA</p> <p>CE: dicen excluir >35 SG pero no los excluyen</p>	<p>Covariables: edad, sexo, raza, peso al nacimiento, edad gestacional (SG), enfermedad pulmonar crónica (EPC), guardería, gestación múltiple, tabaco, tipo cardiopatía</p> <p>Dosis de P vz, intervalos, pérdidas</p> <p>Desde 2002: cardiopatía hemodinámicamente inestable, médico que controla al niño y que indica P vz</p> <p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primer ingreso por infección VRS (detección de Ag o cultivo) de >24 horas de duración; Excluidos los acaecidos en primeras 24 horas de la primera dosis 	<p>Factores de riesgo de la muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiopatía cianótica 428 (28,5%); Por años sucesivos: 20 (19,6%), 69 (23,7%), 81 (19,3%), 258 (37,5%) - Cardiopatía hemodinámicamente inestable: 2002-2003 32,7%; 2003-2004 50,9% - Prematuridad <32 SG: 468 (31,2%); 32-35 SG: 327 (21,8%); >35 SG: 705 (47%) <p>Riesgo de ingreso por 1ª infección por VRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Global 1,9%; Por años sucesivos (2000-2004): 4,3%; 2,8%; 1,4% y 1,5% - Cardiopatía acianóticas 1,6% - Cardiopatía cianóticas: 2,6% 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No existe grupo control - No se detalla la sistemática de seguimiento y detección de ingresos; - No se evalúan los ingresos por bronquiolitis no relacionadas con VRS <p>Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de ingreso por infección por VRS en niños cardiópatas tratados con P vz. No se evalúa el riesgo de ingreso por bronquiolitis</p> <p>Conflictos de intereses: financiado por MedImmune Inc.</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Cox ⁴¹⁸ 2001 Reino Unido	Serie de casos 2/5 (a,d)	<p>Emplazamiento: hospital (unidad neonatal de 18 camas) durante un brote de casos nosocomiales en Nov y Dic 1999</p> <p>CI: RN ingresados por prematuridad y/o muy bajo peso para la edad gestacional durante un brote de casos nosocomiales. Se administró Pvz si los RN eran ≤35 semanas de gestación o tenían (o estaban en riesgo de tener) una DBP</p> <p>Pvz im (n = 8): 15 mg/kg/dosis, dos dosis separadas por 4 semanas</p> <p>CE: no constan</p>	<p>Descripción de la evolución de pacientes de alto riesgo tratados con palivizumab en el curso de un brote epidémico nosocomial</p> <p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detección de VRS en nasofaringe antes y después de la administración de Pvz - Desarrollo de bronquiolitis por VRS 	<p>El brote lo constituyen 7 casos de bronquiolitis por VRS entre pacientes no tratados. Uno de los casos es un paciente no tratado reingresó tras el alta por bronquiolitis por VRS</p> <p>Presencia de VRS en frotis nasofaríngeo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ningún paciente tratado presentó VRS <p>Mortalidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El caso índice del brote falleció 1 de 7 (1/7 casos: 14,3%) relacionado por la bronquiolitis - En el grupo tratado 2 fallecieron (25%) por motivos no relacionados (causa no descrita) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes tratados no tienen controles coetáneos sin tratamiento - El estudio no permite asumir que la prevención de nuevos casos sea atribuible a palivizumab - Muestra pequeña - Para la estimación de riesgo de mortalidad el estudio no es válido. <p>Efectos adversos: no</p> <p>Importancia clínica: evidencia indirecta escasa sobre la posible utilidad del Pvz, junto a otras medidas de prevención de transmisión de infección hospitalaria, para controlar epidemias intrahospitalarias de infección por VRS en RN de alto riesgo que cumplan los criterios del estudio Impact</p> <p>Conflictos de interés: no constan</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
DeVincenzo ⁴¹⁹ 2003 EEUU	Cohortes 0/5	<p>Emplazamiento: hospital (niños ingresados por infección VRS)</p> <p>CI: ingresos hospitalarios, EG <35 sem, <2 años al ingreso, detección de VRS+ en 48 horas previas a la inclusión en el estudio</p> <p>CE: inmunodeficiencia, cardiopatía congénita, corticoides o medicación anti-VRS o inmunoglobulina anti-VRS en las 3 semanas previas al inicio del estudio.</p> <p>Cohorte expuesta: tratado previamente con P vz 1 o más dosis, información recogida de los padres (n=10): no consta dosis</p> <p>Cohorte control: no tratados previamente con P vz (n= 27)</p> <p>Addendum: en 9 niños no pudo determinarse si recibieron o no P vz. Se excluyeron del análisis</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carga viral determinada a partir de muestra recogida de aspirado nasal. Unidad de medida: log PFU/mL - Diferencia entre concentraciones medias de carga viral entre cohortes 	<p>La cohorte expuesta eran más prematuros</p> <p>No se observó correlación entre edad gestacional y carga viral en ningún grupo</p> <p>Carga viral Cohorte expuesta y control:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carga viral determinada a partir de muestra recogida de aspirado nasal. Unidad de medida: logPFU/mL; 3,36 (EEM: 0,59) vs 4,89 (EEM: 0,27); p=0,01 - Diferencia entre concentraciones medias de carga viral entre cohortes: -1,5 logPFU/mL (0,4 a 2,7) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se considera serie de casos porque todos los participantes, al inicio, no estaban libres del efecto a medir (carga viral de VRS) - No evaluación ciega de exposición - No descripción sintomatología de los pacientes ni su evolución - No definición criterios clínicos de BA - Datos de la exposición (Pvz) recogidos retrospectivamente: no puede saberse posología y nº dosis recibidas. Desconocimiento del estatus de exposición a P vz en 9 sujetos. - Cohorte control eran de mayor EG, mayor PN, mayor peso al ingreso. No ajuste multivariante. <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: evidencia indirecta que apoya que los niños ingresados por infección por VRS, que habían recibido P vz presentan menor carga viral en aspirado nasal. No se ofrecen resultados de importancia clínica (estancia hospitalaria, mortalidad). Los hallazgos sugieren la posibilidad de que el tratamiento modifique la carga viral y por lo tanto influya en la detección diagnóstica.</p> <p>Conflictos de interés: No consta. Estudio financiado por Universidad</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Geskey ⁴²⁰ 2004 USA	RS de estudios observacionales 4/5 (a,c,d,e)	Búsqueda: MEDLINE, descriptores "palivizumab" y "Synagis", sólo artículos en inglés, de cualquier tipo de diseño. Se revisó la bibliografía de los artículos recuperados en busca de nuevos estudios 6 estudios: España: 1, Irlanda 1, USA: 4	Medidas principales: - Satisfacción de los padres - Incidencia de infección por VRS - Incidencia de hospitalización entre receptores de primera dosis P vz antes del alta hospitalaria vs receptores primera dosis de P vz después del alta hospitalaria.	- Los resultados expuestos no responden a ninguna de las medidas principales seleccionadas, ya que los estudios recuperados no responden al objetivo principal del estudio.	Limitaciones:: - Los autores parten del supuesto de que P vz es efectivo. Sólo les interesa comparar dos pautas diferentes de administración. - Ningún estudio de los seleccionados responde a su objetivo. - La búsqueda bibliográfica sólo se centró en una sola base de datos y sólo se buscaron artículos en inglés. - Los artículos recuperados eran todos observacionales y de diseños heterogéneos: series de casos, diseño ecológico, cohortes que comparaban dos periodos temporales diferentes. Importancia clínica: evidencia directa sobre la ausencia de estudios que comparen la efectividad y/o coste-efectividad de la administración de primera dosis de P vz antes del alta hospitalaria vs primera dosis de P vz de forma ambulatoria. Consistencia: no evaluable ya que los estudios seleccionados no responden al objetivo del estudio. Conflictos de interés: no constan
Giebels ⁴²¹ 2008 Canadá	Cohortes retrospectivo 2/5 (a,d)	CI: pacientes diagnosticados de fibrosis quística antes de los 18 meses, en un hospital entre 1997 y 2005 CE: casos remitidos de otro centro Cohorte expuesta: 35 tratados con P vz de Nov a Mar desde 2001 Cohorte control: 40 no tratados (35 antes de 2001)	Covariables: edad al diagnóstico, síntomas, mutaciones, peso, insuficiencia pancreática, ileo meconial, colonización bacteriana de secreciones respiratorias Medida de efecto: - Ingresos por enfermedad respiratoria aguda; Etiología (EIA de VRS y cultivo viral); Edad al ingreso, - Estancia por enfermedad respiratoria	Comparación cohortes expuesta vs control: mayor porcentaje de ileo meconial (37% vs 17,5%); colonización por S. aureus (22,9% vs 5%) y edad menor de 12 meses (80% vs 72%); no consta significación estadística. Riesgo de ingreso por enfermedad respiratoria aguda cohorte expuesta vs control: - 8,5% vs 17,5%; RR 0,49 (0,14 a 1,75) Estancia hospitalaria cohorte expuesta vs control: - Media días 0,8 (DE 3,07) vs 1,73 (DE 4,27); RR ajustado multivariante: 0,46 (0,164 a 1,31)	Limitaciones: - Asignación de tratamiento después de 2001 a criterio médico (5 casos nuevos no tratados). - Sólo en 7 pacientes ingresados se realizó estudio de aspirado nasofaríngeo - Control histórico; pudo haber diferencias por epidemias - Los ingresos registrados pueden no ser representativos de bronquiolitis Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de ingreso por enfermedad respiratoria en pacientes con fibrosis quística tratados con P vz. No diferencias significativas con no tratados Conflictos de intereses: no constan

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Grimaldi ⁴²² 2007 Francia	Cohortes retrospectivo 2/5 (c,d)	Emplazamiento: hospital (12 hospitales) 5 temporadas consecutivas: 1999 a 2004 (diciembre-abril) CI: RN ≤30 SG y sin DBP con edad <6 meses de edad al inicio de la estación epidémica; criterios de administración P vz: los el estudio IMpact CE: no definidos. Cohorte expuesta: P vz (n= 88): a las dosis del estudio IMpact (periodo 2002-2004) Cohorte control: no tratados con P vz (periodos 1999-2002) (n= 108)	Ingreso por BA (definida clínicamente como IRA baja durante la época epidémica de VRS en lactantes con sibilancias, retracciones y/o taquipnea) VRS+ (IFD o EIA). La decisión de ingreso fue a criterio del médico que atendió al niño Medidas de efecto: - Riesgo de ingreso por BA VRS+ comparación cohorte expuesta a P vz vs cohorte control Riesgo Cohorte control: 14,8%	Riesgo de ingresos por BA VRS+ cohorte expuesta a P vz vs control: - 1/88 (1%) vs 16/108 (14,8%); NNT: 6 (4 a 11); NNT recalculado 7 (5 a 15); RAR de 13,7% (6,7 a 20,7%); RR 0,07 (0,01 a 0,53)	Limitaciones: - Los autores no analizan el porcentaje total de ingresos por IRA debida a otras etiologías - Se comparan dos periodos de tiempo diferentes. La virulencia de los brotes epidémicos pudo no ser la misma. Los médicos pudieron estar más predispuestos a no ingresar (o ingresar menos) a los niños en el segundo periodo al saberse participantes en un estudio - Ausencia de evaluación ciega del resultado - 18 niños (16,7%) de la cohorte expuesta no recibieron P vz por diversos motivos. Ninguno reingresó - Ausencia de ajuste multivariante de variables que pueden influir en el ingreso hospitalario (nivel socioeconómico, tipo de lactancia, etc) - El NNT, dadas las limitaciones de este estudio, debe ser interpretado con suma prudencia Efectos adversos: no constan Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la asociación del uso de P vz en lactantes ≤30 SG y sin DBP con menor riesgo de ingreso por BA por VRS Conflictos de interés: no. Los autores declaran explícitamente que este estudio se realizó sin apoyo financiero de la industria farmacéutica
Grupo de Hospitales Benazuza ⁴²³ 2002 España	Cohorte 3/5 (a,c,d)	CI: 283 recién nacidos en 12 hospitales andaluces tratados con P vz en epidemia 2000-2001; Criterios indicación heterogéneos; Criterios de ingreso e ingreso en UCI definidos CE: bronquiolitis previa a la profilaxis (3); datos incompletos (9 casos tratados sin tener criterios)	Covariables: sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, patología neonatal (VM, DBP o cardiopatía) Medidas de efecto: - Dosis palivizumab, efectos secundarios - Ingreso por bronquiolitis (síntomas), etiología (IFD o cultivo) - Edad y peso al ingreso, días, necesidad de oxígeno (días), cuidados intensivos, VM	Se revisaron 283 del total de 295 tratados 95% de los tratados tenían <12 meses al inicio Factores de riesgo previos: 86,9% (n = 246) fueron prematuros ≤32 SG; DBP 38,4 %; cardiopatías 5,9 %; VM neonatal 57,7%; Riesgo de ingreso por BA: - Cualquier causa 10,6% (6,8 a 14,3%) - VRS+ 3,9% (1,4 a 6,3%) - En pacientes con DBP o enfermedad pulmonar crónica: 4,8%	Limitaciones: - No definidos los criterios de bronquiolitis ni la sistemática de seguimiento-registro de casos - No se aclara si los criterios de ingreso e ingreso en UCI se establecieron a priori y siguieron - No existe grupo control Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de ingreso por BA en pacientes españoles tratados con P vz. Riesgo algo menor que el observado en el estudio IMpact. Conflictos de intereses: no constan

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Henckel ⁴²⁴ 2004 Suecia	Cohortes retrospectivo 2/5 (a,d)	<p>Emplazamiento: hospital (3 hospitales)</p> <p>CI: nacidos en 3 temporadas consecutivas (1999-2002) con 62.225 nacimientos; Se analizan prematuros ≤32 SG o con enfermedad pulmonar crónica (EPC): 837</p> <p>CE: no definidos</p> <p>Cohorte expuesta: P vz (n=226): no consta dosis indicado en: RN pretérmino con EPC y necesidad de O2 continuo o tratamiento corticoideo (inhulado o sistémico) en los 6 meses previos; RN muy pretérmino <26 SG y de edad postnatal <6 meses. Antes de 2000: P vz autorizado, pero no se definen criterios de indicación</p> <p>Cohorte control: no tratamiento con P vz (n=611)</p>	<p>Ingreso por BA VRS positiva (no se definen criterios explícitos clínicos)</p> <p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje total de ingresos por BA VRS positiva - Porcentaje de ingresos por BA VRS positiva en <32 SG sin enfermedad pulmonar crónica (EPC) - Porcentaje de ingresos por BA VRS positiva en niños con enfermedad pulmonar crónica en tratamiento (ver CI) <p>Riesgo Cohorte control: 3,9% (prematuros); 6,8% (EPC)</p>	<p>Porcentaje total de ingresos por BA VRS positiva :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para todos los RN, independientemente de su EG (818 de 62.225): 1,3% <p>Medidas de impacto</p> <p>Porcentaje de ingresos por BA VRS positiva en ≤32 SG sin EPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CE vs CC: 2 de 75 (2,7%) vs 22 de 567 (3,9%) en GC; RAR: 1,2% (-2.8 a 5,2); RR: 0,7 (0,2 a 2,9) <p>Porcentaje de ingresos por BA VRS positiva en niños con tratamiento por EPC (ver CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> - CE vs CC: 11 de 151 (7,3%) vs 3 de 44 (6,8%); RAR: 0,5% (-8,1 a 9); RR: 1,07 (0,31 a 3,66) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se aportan criterios clínicos de BA - Durante el periodo 1999-2002 algunos niños que cumplían criterios recibieron palivizumab y otros que también los cumplían no lo recibieron. Durante ese periodo, el P vz estaba aprobado en Suecia. - Explicación confusa sobre los criterios de uso de P vz: estos estaban bien definidos a partir de 2000, pero no así en 1999 - No evaluación ciega de exposición y efecto - Ausencia de ajuste multivariante de diferencias entre grupos que pueden influir en el ingreso hospitalario. La ausencia de efecto podría deberse a la mayor comorbilidad de grupo con P vz - Los autores no analizan el porcentaje de ingresos por IRA inferior de otras etiologías distintas de VRS <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la baja efectividad de P vz en RN de riesgo para disminuir el porcentaje de ingresos hospitalarios por BA. No se puede controlar el efecto del riesgo asociado a la indicación de profilaxis.</p> <p>Conflictos de interés: no existe</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Lacaze- Masmonteil 28 2004 Francia	Cohortes prospectivo 4/5 (a,c,d,e)	<p>Emplazamiento: hospital (46 hospitales)</p> <p>1 temporada epidémica 2000-2001</p> <p>CI: RN ≤33 SG, nacidos entre 1 de abril y 31 de diciembre de 2000 y seguidos hasta 1 de abril de 2001.</p> <p>CE: no definidos.</p> <p>Nacieron 3.636 ≤33 SG. De 3.142 dados de alta, 2.813 fueron seguidos hasta el 1 de abril de 2001 (10,5% de pérdidas)</p> <p>Cohorte expuesta: Pvz (al menos una dosis (n= 376): posología no definida</p> <p>Cohorte control: no tratamiento con Pvz (n= 2.370)</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al menos un ingreso por cualquier causa - Al menos un ingreso por IRA baja - Al menos un ingreso por infección relacionada con VRS - Al menos un ingreso por IRA baja VRS negativa - Predictores de riesgo de ingreso mediante regresión de Cox en el grupo Control (no en los tratados) <p>Riesgo Cohorte control:</p> <ul style="list-style-type: none"> Infección VRS 7,2% Cualquier ingreso 27,4% IRA baja 15% IRA baja VRS negativa 5,8% 	<p>Los niños expuestos eran más prematuros, presentaron menor peso al nacimiento y tuvieron mayores necesidades de O2</p> <p>Riesgo de ingreso en Cohortes expuesta y control</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al menos un ingreso por infección relacionada con VRS: 23 de 376 (6,1%) vs 170 de 2.370 (7,2%); RR: 0,85 (0,56 a 1,3) - Al menos un ingreso por cualquier causa: 164 de 376 (43,6%) vs 650 de 2370 (27,4%); RR: 1,59 (1,39 a 1,82) - Al menos un ingreso por IRA baja: 106 de 376 (28,2%) vs 356 de 2.370 (15%); RR: 1,9 (1,6 a 2,6) - Al menos un ingreso por IRA baja VRS negativa: 80 de 376 (21,3%) vs 138 de 2.370 (5,8%); RR: 3,65 (2,8 a 4,7) <p>Factores de riesgo de ingreso en la cohorte control; ajuste multivariante (regresión de Cox):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Embarazo de un solo niño OR: 1,5 (1,1 a 2) - Nacimiento antes de 31 SG OR: 1,6 (1,3 a 2) - Retraso crecimiento intrauterino, OR: 1,7 (1,2 a 2,5); - Familia monoparental (solo madre), OR: 1,8 (1,3 a 2,7); - Otros hermanos, OR: 1,8 (1,3 a 2,7) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se definen los criterios de BA; sólo se define infección por VRS - Inconsistencia entre resultados (no se observa efectividad de Pvz) y conclusiones de los autores - Los niños expuestos eran más prematuros, presentaron menor peso al nacimiento y tuvieron mayores necesidades de O2, pero no se controlan estas diferencias, ya que no se incluyen los expuestos en el análisis multivariante. - No se pudo determinar si se había administrado o no Pvz (al menos una dosis) en 67 niños. Fueron excluidos del análisis y no se describe su evolución <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: evidencia indirecta sobre la posible modificación del perfil etiológico de los ingresos por IRA baja en lactantes ≤33 SG tratados con palivizumab (descenso relativo de los relacionados con el VRS). El estudio no permite estimar la fracción atribuible a palivizumab. Los factores de riesgo observados en la cohorte control deberían validarse (algunos afectan a más de la mitad de la cohorte).</p> <p>Conflictos de interés: financiado por Abbott</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Mansbach ⁴²⁵ 2007 EEUU	Transversal 2/5 (a,b) y Cohortes 2/5 (a,c)	<p>Emplazamiento: hospital (17 servicios de urgencias).</p> <p>CI: diagnóstico clínico de BA en urgencias por parte del médico que atendió al niño, edad <2 años, consentimiento informado de los padres</p> <p>624 niños atendidos en urgencias. Se dispuso de datos de seguimiento en siguientes 2 semanas en 529.</p> <p>CE: nuevas visitas en urgencias del mismo niño durante el periodo de estudio</p> <p>Cohorte expuesta (CE): casos tratados con Pvz (32)</p> <p>Cohorte control (CC): casos no tratados con Pvz (561)</p>	<p>Estudio transversal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cumplimiento de criterios AAP para administración de Pvz - Profilaxis con Pvz (cumpliendo o no criterios AAP - Sibilancias en semana previa - Corticoides sistémicos en semana previa <p>Estudio de Cohortes (CE vs CC)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingreso desde urgencias. UCI - Recibir corticoides en urgencias - Recaídas (seguimiento telefónico en 2 semanas): empeoramiento de síntomas o consultas a su médico de atención primaria <p>Riesgo Cohorte control: 39% (ingreso)</p>	<p>Profilaxis con Pvz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cumplimiento de criterios AAP: 35/624 (6%) - Recibieron Pvz entre los que cumplían criterios AAP: 17 de 35 (49%; 31 a 66) - Recibieron Pvz sin cumplir criterios AAP: 15/624 (2,4%) <p>Sibilancias semana previa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratado vs no tratado con Pvz: 17/32 (53%) vs:157/561 (28%); RR: 1,9 (1,3 a 2,7) <p>Corticoides sistémicos semana previa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratado vs no tratado con Pvz: 7/32 (22%) vs 39/561 (7%); RR: 3,2 (1,5 a 6,5) <p>Ingreso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratados vs no tratado con Pvz: 17/32 (53%) vs 219/561 (39%); RR: 1,4 (0,97 a 1,9); - UCI por grupos: 3% vs 3% <p>Corticoides en urgencias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratados vs no tratados con Pvz: 31% vs 15%; p=0,02 - Niños con Pvz (con o sin criterios AAP) vs niños que no recibieron Pvz y que sí cumplían criterios AAP: 10 de 32 (31%) vs 1 de 17 (6%); RR: 5,3 (0,7 a 38) <p>Seguimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recaídas cohorte expuesta vs control: (33%) vs (19%); p=0,18 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los autores ocultan el n° absoluto de casos en sus tablas, aunque pueden deducirse de los porcentajes - Los autores no analizan la importancia clínica de las diferencias encontradas. Las diferencias parecen más atribuibles a la heterogeneidad basal de los grupos que al efecto del Pvz (mayor riesgo en tratados) - No evaluación ciega de exposición ni de efecto - Las conclusiones de los autores no se deducen de sus resultados. Los autores concluyen que la visita en urgencias es una oportunidad para administrar Pvz en aquellos niños que cumplían criterios AAP pero no habían recibido Pvz (no diferencias en seguimiento) - Falta de potencia estadística para algunos resultados <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de que los niños que recibieron Pvz presentaban más probabilidad de sibilancias en semana previa, de haber recibido corticoides en semana previa, de recibir corticoides en urgencias y de ingresar que los niños que no recibieron Pvz. Las diferencias son atribuibles a la heterogeneidad de los grupos tratados y no tratados.</p> <p>Conflictos de interés: No consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Medrano ⁴²⁶ 2007 España	Cohorte 4/5 (a,c,d,e)	<p>Emplazamiento: hospital (53 hospitales españoles; 16 de ellos terciarios con cirugía cardíaca).</p> <p>CI: 760 niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente inestable (no definido; 55,8% acianógenas) <24 meses de edad entre Oct 2004 y Abr 2005, atendidos en unidades de cardiología o ingresados, tratados con palivizumab según recomendaciones institucionales (Sociedad Española de Cardiología Pediátrica; 2003).</p> <p>CE: participantes en ensayos clínicos y casos con infección VIH</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingreso por IRA (Códigos CIE-10) - Diagnóstico (IRA alta, neumonía, bronquiolitis, otras IRA) - Edad, peso, guardería, lactancia, número de niños <11 años en domicilio, tabaco, tipo de cardiopatía, cromosomopatía, cianosis, inmunodeficiencia, vacunaciones - Dosis de palivizumab; completo o incompleto según número de dosis y edad en la epidemia - Datos microbiológicos de los ingresos (medición heterogénea entre centros); VRS medido en el 93% (la mayoría test rápido de detección de antígeno) - Ajuste multivariante de factores de riesgo 	<p>31 pérdidas por seguimiento <1 mes (por muerte en 10 pacientes; causa desconocida en 17 casos), sin diferencias con resto (datos no presentados).</p> <p>Profilaxis con palivizumab completa en 85,1%</p> <p>Riesgo de ingreso por IRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 79/760 ingresan (105 episodios; 52 por bronquiolitis y 20 neumonías); 10,4% (8,2 a 12,6%); 21,4/1000 pacientes-mes; - Edad <6 meses 26,7/1000 pacientes-mes; 6-12 meses 18,7/1000; >12 meses 14,5/1000; diferencias no significativas. <p>Exitus:</p> <p>25 casos; en 2 casos por la IRA</p> <p>Riesgo de ingreso por IRA por VRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Global 3,6%; 2,32% entre los casos con profilaxis completa y 7,08% si incompleta <p>Factores de riesgo de ingreso por IRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deletion 22q11: ORa 8,13 (2,51 a 26,31) - Peso <P10: ORa 5,24 (1,57 a 17,43) - Enfermedad respiratoria: ORa 4,49 (2,34 a 8,61) - Profilaxis incompleta frente a VRS: ORa 2,17 (1,18 a 3,85) - Trisomía 21: ORa 2,12 (1,07 a 4,18) - Cortocircuito cardiopulmonar: ORa 1,97 (1,13 a 3,41) - Hermanos <11 años: ORa 1,73 (1,05 a 2,86) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No existe cohorte de control - No se definen claramente los criterios de inclusión: "cardiopatía hemodinámicamente significativa" - Aunque se ha valorado el riesgo en función de si el tratamiento recibido fue completo o no, no se ha considerado si en el momento del ingreso estaban o no en la fase de protección de cada dosis de palivizumab - No hay valoración ciega del efecto. - La detección de ingreso por bronquiolitis o por VRS parece basarse en códigos diagnósticos no en criterios clínicos - La variable número de niños <11 años en domicilio puede ser factor de confusión de nivel socioeconómico - Se han excluido 10 fallecimientos por seguimiento <1 mes <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: el estudio ofrece una estimación del riesgo de ingreso por IRA en general y por IRA por VRS, en cardiopatas españoles tratados con palivizumab. No permite estimar la reducción del riesgo, al no ser comparables los casos con o sin profilaxis completa.</p> <p>Conflictos de intereses: financiado por Laboratorios Abbott</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Mitchell ⁴²⁷ 2006 Canadá	Cohortes 3/5 (a,c,d)	<p>CI: prematuros <36 SG ingresados entre Ene 1995 y Jun 2002 en UCIN de Edmonton (2467) y Calgary (2876) que sobrevivieron con riesgo medio (33-35 SG) o alto (<33 SG o 33-35 con EPC u oxígeno)</p> <p>CE: 10 casos tratados en Edmonton; Domicilio fuera del área. Estación 1998-1999</p> <p>Cohorte expuesta: nacidos entre 1999-2002 en Calgary (1338); Implantación en 1998 de P vz en Calgary</p> <p>Cohorte control: nacidos 1995-1998 en ambas ciudades (1188 y 1318) y nacidos 1999-2002 en Edmonton (1259)</p>	<p>Covariables: edad gestacional, enfermedad pulmonar crónica (EPC), oxigenoterapia, sexo, peso al nacimiento, ciudad, año.</p> <p>Medida de efecto:</p> <p>- Primer ingreso por en <1 año por infección por VRS; Búsqueda mediante códigos CIE9-MC de bronquiolitis, neumonía, IRA baja, bronquitis; VRS confirmado en laboratorio</p>	<p>Comparación cohortes pre-Pvz Calgary vs Edmonton: >35 SG 4,4% vs 0,7% (p=0,001); EPC 25% vs 6,5% (p<0,001); Oxigenoterapia 17,5% vs 5,3% (p<0,001)</p> <p>Se comenta que no hay diferencias en las prácticas de ingreso entre periodos, pero no se dan datos.</p> <p>Riesgo de ingreso por Infección VRS <1 año:</p> <p>Calgary vs Edmonton:</p> <p>- No hay diferencias entre regiones Pre-Pvz</p> <p>- Post-Pvz Global 2,8% vs 3,8%; RR 0,73 (0,47 a 1,13); Riesgo medio: 2,7% vs 2,1%; RR 1,27 (0,69 a 2,33); Riesgo alto: 3% vs 7%; RR 0,43 (0,23 a 0,79)</p> <p>RN alto riesgo Pre vs Post:</p> <p>- Edmonton 5,0% vs 7,1%; OR inverso 1,45 (0,81 a 2,60)</p> <p>- Calgary 7,3% vs 3,0%; RR 0,41 (0,23 a 0,76)</p> <p>- Tratados vs (274) no tratados (216); 1,8 vs 4,6%; RR 0,39 (0,14 a 1,14)</p> <p>RN riesgo moderado (33-35 SG sin EPC u O2) Pre vs Post:</p> <p>- Edmonton 4,1% vs 2,1%; OR inverso 1,97 (1,10 a 3,54)</p> <p>- Calgary 3,3% vs 2,7%; RR 0,83 (0,48 a 1,41)</p> <p>Todos RN Pre vs Post en Calgary:</p> <p>- 4,5% vs 2,8%; RR 0,62 (0,42 a 0,93)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se detalla la sistemática de confirmación de casos (a partir de la búsqueda de códigos), ni los métodos microbiológicos. - No se detallan todos los finalmente tratados (sólo para grupo de alto riesgo).⁵⁵ - No se realiza ajuste multivariante del riesgo de ingreso, sólo un análisis comparando los casos ingresados antes y después (podría no reflejar diferencias en cohorte basal). - No se presentan datos de las características de los ingresos - No se presentan datos del conjunto de la cohorte (sólo separado); Paradójico descenso de riesgo en el área sin Pvz entre los de riesgo moderado y aumento entre los de riesgo alto; El análisis agrupado del periodo posterior entre ciudades no da significativo (2,8% Calgary vs 3,8% Edmonton; RR 0,73; 0,47 a 1,13) - No se analizan el conjunto de bronquiolitis <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de la reducción de ingresos por infección VRS en una cohorte de tratados con Pvz vs control histórico. No hay diferencias con control contemporáneo, salvo en análisis de subgrupo de alto riesgo.</p> <p>Conflictos de intereses: financiado por Abbott</p>
Naver ⁴²⁸ 2004 Suecia	Cohorte 2/5 (a, d)	<p>CI: 85% de todos los nacidos <36 SG en Suecia en 2000 y 2001 (n=7071)</p> <p>Cohorte expuesta: 390 tratados con Pvz en dos epidemias 2000-2002 (indicado si enfermedad pulmonar crónica o edad gestacional <26 SG y <6 meses de edad)</p>	<p>Covariables: edad gestacional, año, cumplimiento de criterios de indicación de Pvz, enfermedad pulmonar crónica (EPC)</p> <p>Medida de efecto:</p> <p>- Ingresos por infección por VRS (IFD o EIA) antes de los 2 años de edad en nacidos <36 SG</p>	<p>Cumplimiento de indicaciones suecas de Pvz: 76%</p> <p>Pacientes con EPC: 204 (52%); prematuros <26 SG sin EPC 77 (20%)</p> <p>Riesgo de ingreso por infección por VRS:</p> <p>- En 218 <36 SG: 3,8%; Estación 2000-2001: 2,8%; 2001-2002: 4,6%</p> <p>- En 97 <33 SG (5,4%); En 33 <29 SG (6,7%), y 8 <26 SG (5,7%)</p> <p>- En tratados con Pvz 16 ingresos (4,1%)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Criterios restrictivos de indicación de Pvz. Selección de niños de muy alto riesgo. - No grupo control - No se consideran ingresos por IRA bajas o bronquiolitis no relacionadas con VRS <p>Importancia clínica: evidencia indirecta de bajo riesgo de ingreso por infección por VRS en Suecia, tanto en prematuros tratados como no tratados con Pvz. No se puede estimar efecto de Pvz</p> <p>Conflictos de intereses: no constan</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Oh ⁴²⁹ 2002 Canadá	Cohorte 3/5 (a,c,d)	<p>CI: 480 niños tratados con P vz en estación 1999-2000 en 18 centros canadienses:</p> <p>Criterio 1: prematuros ≤32 SG y <6 meses al inicio de la estación (345)</p> <p>Criterio 2: displasia broncopulmonar (DBP) <2 años con oxigenoterapia 6 meses previos (40)</p> <p>Criterios 1 y 2: (68)</p> <p>CE: participantes en ECA o padres no entienden francés o inglés</p>	<p>Llamada telefónica mensual para detectar cualquier ingreso. Revisión de registros hospitalarios. Diagnóstico y estudio de VRS a criterio del médico del paciente.</p> <p>Medida de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingreso por IRA baja por VRS 	<p>Pérdidas de seguimiento: 36 (7,5%)</p> <p>86 IRA no ingresadas; 24 IRA bajas (solo 5 se estudió VRS, siendo positivo)</p> <p>40 ingresos por problema respiratorio, de los que 28 (de 25 niños) eran por IRA baja (14 bronquiolitis);</p> <p>De las 28 IRA bajas 12 eran VRS+; 12 VRS- y 4 no estudiadas (de 14 bronquiolitis 7,5 y 2 respectivamente)</p> <p>Riesgo de ingreso por IRA baja VRS+</p> <ul style="list-style-type: none"> - Global 2,4% - ≤28 SG (2,2%); 29-32 SG (1,3%); DBP+≤28 SG (8,9%) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se emplean procedimientos objetivos y homogéneos de búsqueda, clasificación y estudio etiológico de casos ingresados - No existe grupo control - Escasa proporción de IRA no ingresadas con respecto ingresadas (sugiere infradeclaración) <p>Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de ingreso por IRA baja por VRS en niños prematuros ≤32 SG o con DBP tratados con P vz en Canadá.</p> <p>Conflictos de intereses: financiado por Abbott</p>
Parnes ⁴³⁰ 2003 USA	Cohorte 2/5 (c, d)	<p>CI: 2116 niños tratados con P vz entre Sep 2000 y Abr 2001 en 50 consultorios pediátricos y 13 clínicas distribuidos por USA</p> <p>Seguimiento (del 97%) hasta final May 2001; Un 14% tratado una segunda epidemia</p> <p>CE: no existen</p>	<p>Covariables: edad, sexo, raza, peso al nacimiento, edad gestacional (SG), cardiopatía, enfermedad pulmonar crónica (EPC), guardería, gestación múltiple, tabaco, fibrosis quística</p> <p>Dosis de P vz, intervalos, pérdidas</p> <p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primer ingreso por infección VRS (detección de Ag o cultivo) de >24 horas de duración; Excluidos los acaecidos en primeras 24 horas de la primera dosis 	<p>Factores de riesgo de la muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad gestacional: <32 SG 46,6% (986); 32-35 SG 45,2% (957); >35 SG 8,1% (172) - Atendidos en UCIN: 46% - Gestación múltiple (32%), Enfermedad pulmonar crónica (24%), paciente o hermano en guardería (24%), exposición a tabaco (17%), cardiopatía (5%), fibrosis quística (1%) <p>Incumplimiento de dosis: 20%; incumplimiento o retraso de dosis 23%</p> <p>Riesgo de ingreso por 1ª infección por VRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Global: 2,4% (70% bronquiolitis; 0,9% UCI; VM 0,6%) - Casos con incumplimiento o retraso (472): 4,4% (vs 2,4% en 1577 cumplidores); p=0,02 - Con enfermedad pulmonar crónica: 5,8% - Prematuros <32 SG: 4,5% - 32-35 SG: 1,6%; >35 SG: 0,6% - Segunda epidemia: 2,8% 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No existe grupo control - No se detalla la sistemática de seguimiento y detección de ingresos - Muestra seleccionada mayoritariamente a nivel ambulatorio (46% antecedente de UCIN), probablemente riesgo menor que en ensayo Impact - No se evalúan los ingresos por bronquiolitis no relacionadas con VRS - La comparación entre casos con dosis incompletas o con demora debería adaptarse en función de dosis en el mes previo al ingreso <p>Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de ingreso por infección por VRS en niños tratados con P vz con riesgo medio. No se evalúa el riesgo de ingreso por bronquiolitis.</p> <p>Conflictos de intereses: financiado por MedImmune Inc.</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Pedraz ⁴³¹ 2003 España	Cohortes retrospectivo 2/5 (d,e)	<p>Emplazamiento: hospitales (el nº de varió en los cuatro periodos: 14, 26, 27 y 21)</p> <p>CI: prematuros ≤32 SG con/sin enfermedad pulmonar crónica; criterios para recibir P vz: <2 años con enfermedad pulmonar crónica en tratamiento en los 6 meses previos a la epidemia de BA; ≤28 SG sin enfermedad pulmonar crónica y de edad <12 meses al inicio de la epidemia de BA; 29-32 SG sin enfermedad pulmonar crónica, de edad <6 meses al inicio de la epidemia de BA</p> <p>Cohorte control: periodo sin P vz: 1998-1999 y 1999-2000 (n = 1919)</p> <p>Cohorte expuesta: periodo con P vz: 2000-2001 y 2001-2002 (n = 1583)</p> <p>CE: infección nosocomial por VRS</p>	<p>Descripción basal de ambos grupos: sexo, EG, peso al nacimiento, ventilación mecánica (días), días con oxígeno, enfermedad pulmonar crónica</p> <p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparación porcentaje de ingresos con síntomas de IRA baja entre ambos grupos (todas las etiologías) - Comparación porcentaje de ingresos por IRA baja VRS- entre ambos grupos - Comparación porcentaje de ingresos por IRA baja VRS+ (IFD o EIA) 	<p>Diferencias entre Cohorte expuesta vs control:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EG 31 vs 29 semanas, p<0,001; peso al nacimiento: 1.426 gr (DE: 362) vs 1261 gr (DE: 380 gr), p<0,001; ventilación mecánica: 3 vs 6 días, p<0,001; necesidad de oxígeno: 5 vs 10 días, p<0,001; enfermedad pulmonar crónica: 4,8% vs 11,7%, p=0,001) <p>Medidas de riesgo</p> <p>Comparación porcentaje de ingresos por infección respiratoria (todas las etiologías, datos calculados de figura 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - GI: 176 de 1919 (9,15%) vs 317 de 1583 (20%) en GC; RAR: 10,9% (8,5 a 13,2%); RR: 0,46 (0,39 a 0,54) Comparación porcentaje de ingresos por infección respiratoria NO producida por VRS - GI: 130 de 1919 (6,75%) vs 82 de 1583 (5,2%) en GC; RAR: 1,5% (0 a 3,1%) RR: 0,77 (0,59 a 1) Comparación porcentaje de ingresos por infección respiratoria VRS positiva : - GI: 76 de 1919 (3,95%) vs 210 de 1583 (13,25%) en GC; RAR: 9,3% (7,4 a 11,2%); RR: 0,3 (0,2 a 0,4) <p>Análisis multivariante: los niños sin P vz ingresaron más frecuentemente por BA VRS positiva: OR: 4 (2,8 a 5,3). No se aporta análisis para el conjunto de ingresos.</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ambos grupos de comparación no fueron contemporáneos. Se compara un periodo anterior (GC) con uno posterior (GI). La virulencia de la epidemia por VRS pudo ser inferior en el GI - Los niños del GI estaban sometidos a múltiples visitas de control (por su patología y por la inyección mensual de P vz). Este control más intensivo en el GI pudo influir en un menor nº de ingresos en este periodo. - Ausencia de evaluación ciega de exposición y efecto - No descripción criterios clínicos de BA ni criterios de ingreso - El número absoluto de niños ingresados por infección respiratoria de cualquier etiología y por BA VRS positiva se ha estimado a partir de los porcentajes ya que los autores no ofrecen el nº absoluto de ingresos. <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: evidencia indirecta que indica que el uso de P vz en niños de alto riesgo se asocia a un menor porcentaje de ingresos por bronquiolitis por VRS. Las estimaciones de riesgos pueden estar sesgadas.</p> <p>Conflictos de interés: financiado por Abbott</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Prais ⁴⁰ 2005 Israel	Cohortes retrospectivo Durante el periodo 2 el P vz estaba aprobado (no así en el periodo 1) 1/5 (b)	Emplazamiento: hospital (Las 13 UCIP de Israel) Dos temporadas epidémicas consecutivas CI: todos los niños ingresados por bronquiolitis en UCI entre noviembre 2000 y abril 2001 (periodo 1, sin P vz) y entre noviembre 2001 y abril 2002 (periodo 2, con P vz aprobado); indicaciones de P vz: <2 años con EPC O2 dependiente; <1 año con EPC; niños nacidos ≤28 SG y edad ≤ 6 meses CE: no constan Cohorte expuesta: periodo 2; población de referencia no detallada (casos=167) Cohorte control: periodo 1 (casos=129)	Medidas de efecto: - Recuento de casos ingresados en UCI por BA en los dos periodos; casos VRS+ - Porcentaje de niños que recibieron P vz - Características clínicas de estos niños - Necesidad de ventilación mecánica por BA en los dos periodos - Necesidad de ventilación mecánica por BA VRS positiva en los dos periodos - Fallecimiento en los dos periodos	Ingreso en UCI por BA en cohortes expuesta (periodo 2) vs control (periodo 1): - Del total de BA eran VRS+: 105/129 niños (81,4%) vs 123/167 niños (73,4%); p=0,127 - Porcentaje de casos que recibieron P vz en cohorte expuesta: 12 de 123 (9,8%). De ellos, sólo 3 (2,4%) estaban correctamente inmunizados). Uno de estos 3 falleció. - Criterios AAP de P vz: 17% vs 17% - Criterios AAP de P vz si VM: 31% vs 15% (p=0,170) Diferencias clínicas casos expuestos y control: - 60% de niños cohorte expuesta GC y 57,7% de niños de GI eran nacidos a término (83,8% en GC y 82,9% en GI eran ≥ 32 EG Ventilación mecánica por BA VRS+ en cohortes expuesta vs control - 33 niños (31,4%) vs 42 niños (34,1%): RR: 1,1 (0,8 a 1,6); RAR: 2,7% (-0,5 a 14,9%) Mortalidad cohortes expuesta vs control - 5 de 129 vs 2 de 167; RAR: 1,2% (-0,5 a 2,8%); RR: 0,31 (0,06 a 1,6)	Limitaciones: - Durante el periodo control no estaba aprobado el uso de P vz. No son series paralelas temporalmente - No se aportan criterios clínicos de BA - Ausencia de evaluación ciega de exposición y efecto - Ausencia de análisis multivariante que permitiera controlar diversas variables que pueden influir en el ingreso hospitalario - Faltan datos sobre cuántos niños en la cohorte expuesta cumplieron criterios de uso de P vz y lo recibieron y cuantos niños cumplieron criterios de uso de P vz pero no lo recibieron, y determinar el porcentaje de ingreso en cada uno de estos dos grupos. - Derivado de lo anterior, el estudio no puede medir exposición o no a P vz, luego no puede medirse el riesgo de ingreso. Efectos adversos: no constan Importancia clínica: evidencia indirecta que sugiere que la profilaxis con P vz no tendría impacto en el número de ingresos por BA en UCI Conflictos de interés: no existe

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Resch ⁴³² 2006 Austria	Cohortes 1/5 (d)	<p>Emplazamiento: hospital (20 hospitales) durante dos periodos epidémicos (2001a 2003).</p> <p>CI: edad gestacional >29 y ≤32 SG nacidos entre 1 de junio de 2001 y 31 diciembre de 2002 que ingresaron (n = 863)</p> <p>CE: no constan</p> <p>Cohorte expuesta: niños tratados con P vz (n=238 niños); con número adecuado de dosis (n=90), con número inadecuado de dosis (n = 148)</p>	<p>Incidencia de ingreso por VRS en niños que cumplían CI.</p> <p>Identificación de factores de riesgo de ingreso por BA en RN de 29-32 SG y describir el uso de P vz en esta población</p> <p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis de P vz: en los niños que lo recibieron - Incidencia de ingreso por VRS en niños que cumplen CI - Estancia hospitalaria en VRS+ vs VRS- - Factores de riesgo asociados con ingreso por BA VRS+ (análisis multivariante) - Porcentaje de niños con profilaxis adecuada según criterios AAP - Porcentaje de ingresos en niños con profilaxis adecuada vs ingresos en niños con profilaxis no adecuada 	<p>Pérdida de seguimiento 49 (5,7%)</p> <p>Recibieron P vz 238 niños: media 2,5 (DE: 1,6) inyecciones/niño (intervalo: 1-7); la cohorte expuesta era de menor edad gestacional, menor peso, mayor porcentaje de DBP y más gestaciones múltiples</p> <p>Riesgo de ingreso por enfermedad respiratoria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad respiratoria por VRS: 36 de 801 (4,5%). - Cualquier enfermedad respiratoria 104/801 <p>Estancia hospitalaria en casos VRS+ vs VRS-: 9,1 vs 8,2 días (p= 0,2)</p> <p>Número adecuado de dosis según criterios AAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 90 de 238 (29,7%) <p>Riesgo de ingreso en niños con número de dosis adecuado vs inadecuado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje de ingresos por infección VRS+ en niños con profilaxis adecuada vs ingresos en niños con profilaxis no adecuada: 3 de 90 (3,3%) vs 12 de 148 (8,1%) (P=0,07); RAR: 4,8% (-1 a 10,5); RR 0,41 (0,12 a 1,42) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Datos del primer periodo epidémico recogidos retrospectivamente y los del segundo prospectivamente - 49 niños (5,7%) perdidos durante seguimiento - No se describe cuántos niños que recibieron P vz no ingresaron por BA - No se ofrece la incidencia de ingresos por BA durante el periodo de estudio en todos los niños (prematuros o no) - Estudio multicéntrico que recoge el 60-70% de RN que cumplen CI. A pesar de ello, sólo 36 niños que cumplían CI ingresaron por BA VRS+ - No se sabe si los niños que ingresaron habían recibido o no P vz el mes previo. <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: evidencia directa sobre la baja incidencia de BA VRS+ en RN que cumplen CI y sobre el escaso impacto real de la correcta administración de P vz sobre el porcentaje de ingresos por infección VRS+</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Romero ⁴³³ 2003 USA	Cohortes 2/5 (c, d)	<p>CI: 1839 niños tratados con al menos una dosis de P vz entre Sep 1998 y Abr 1999 en 9 centros (>100 por centro) (Sorrentino 2000)</p> <p>2830 niños entre Sep 1999 y Abr 2000 en 12 centros</p> <p>2116 niños tratados con P vz entre Sep 2000 y Abr 2001 en 50 consultorios pediátricos y 13 clínicas (Parnes 2003)</p> <p>5091 niños tratados con P vz entre Jun 2001 y Mar 2002 en 116 centros</p> <p>CE: no existen</p>	<p>Covariables: edad, sexo, raza, peso al nacimiento, edad gestacional (SG), cardiopatía, enfermedad pulmonar crónica (EPC), guardería, gestación múltiple, tabaco, fibrosis quística</p> <p>Dosis de P vz, intervalos, pérdidas</p> <p>Medidas de efecto:</p> <p>- Primer ingreso por infección VRS (detección de Ag o cultivo) de >24 horas de duración; Excluidos los acaecidos en primeras 24 horas de la primera dosis</p>	<p>Factores de riesgo de la muestra:</p> <p>- 1998-1999: edad gestacional: <28 SG 24,2% (445); 28-31 SG 33,2% (611); 32-35 SG 29,8% (548); >35 SG 1,4% (26); De los prematuros: gestación múltiple (12%), EPC(22,8%), cardiopatía (4,3%)</p> <p>- 1999-2000: edad gestacional: <28 SG 22,4% (569); 28-31 SG 35,4% (877); 32-35 SG 38,2% (972); >35 SG 4,9% (124);</p> <p>- 2000-2001: edad gestacional: <32 SG 46,6% (986); 32-35 SG 45,2% (957); >35 SG 8,1% (172); Atendidos en UCIN: 46%; Gestación múltiple (32%), Enfermedad pulmonar crónica (24%), paciente o hermano en guardería (24%), exposición a tabaco (17%), cardiopatía (5%), fibrosis quística (1%)</p> <p>- 2001-2002: edad gestacional: <32 SG 40%; 32-35 SG 49%; Gestación múltiple (31%), EPC (24%), paciente o hermano en guardería (47,1%), exposición a tabaco (20,1%), cardiopatía (5,7%), fibrosis quística (0,4%)</p> <p>Riesgo de ingreso por 1ª infección por VRS:</p> <p>- 1998-1999: 2,3% (UCI 0,5%; VM 0,3%)</p> <p>- 1999-2000: 2,4% (UCI 0,4%; VM 0,5%)</p> <p>- 2000-2001: 2,9% (UCI 0,9%; VM 0,6%)</p> <p>- 2001-2002: 1,5%</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No existe grupo control - No se detalla la sistemática de seguimiento y detección de ingresos - Falta la edad gestacional de >10% de los casos en las 2 primeras epidemias - No se evalúan los ingresos por bronquiolitis no relacionadas con VRS <p>Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de ingreso por infección por VRS en niños tratados con P vz con riesgo medio. No se evalúa el riesgo de ingreso por bronquiolitis.</p> <p>Conflictos de intereses: revisión y análisis de datos aportados por estudios financiados por MedImmune Inc.</p>
Saji ⁴³⁴ 2005 Japón	Cohorte retrospectivo 2/5 (a,d)	<p>CI: 108 niños con cardiopatía congénita de 68 centros japoneses tratados con palivizumab en una estación (no detallada) en la que no estaba indicado para cardiópatas</p>	<p>Sexo, antecedentes, edad, tipo de cardiopatía, presencia de cianosis, congestión o hipertensión pulmonar, displasia broncopulmonar (DBP), prematuridad</p> <p>Dosis de P vz, efectos adversos,</p> <p>Medida de efecto:</p> <p>- Ingresos por infección por VRS</p>	<p>Características de la muestra</p> <p>- ≤28 SG 9 (8,3%), 29-32 SG 22 (20,4%), 33-35 SG 24 (22,2%), ≥36 53 (49,1%);</p> <p>- Cianosis 25%, congestión pulmonar 21,3% e hipertensión pulmonar 7,4%</p> <p>Total infecciones por VRS 7 casos (6,5%)</p> <p>Riesgo de ingreso por infección por VRS:</p> <p>- Ingresos 5 casos (4,6%)</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se emplean procedimientos objetivos y homogéneos de búsqueda, clasificación y estudio etiológico de casos ingresados - No existe grupo control - No se detalla la clínica de los casos detectados, no se analizan los casos de bronquiolitis. <p>Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de ingreso por infección por VRS en niños cardiópatas tratados con P vz en Japón, antes de la aprobación de las indicaciones específicas.</p> <p>Conflictos de intereses: colaboración de Abbott en la captación de datos</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Singleton ⁴³⁵ 2003 EEUU (subestudio 1)	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,d)	<p>Cohorte de niños <12 meses nativos de Alaska nacidos en la región del delta Yukon Kuskokwim, entre 1993 y 2001, dividida en 2 periodos pre-Pvz (1993-96) y post-Pvz (1998-2001)</p> <p>Cohorte expuesta: (1998-2001): 1.805 niños >36 EG y 60 niños <36 semanas EG</p> <p>Cohorte control: (1993-1996): 1.740 niños >36 sem y 41 niños <36 sem EG</p> <p>Los niños de la cohorte expuesta eran candidatos a recibir Pvz si ≤32 semanas de EG y niños de 32-36 semanas con DBP, síndrome distress respiratorio, enfisema intersticial, anomalías congénitas, cardiopatía congénita</p> <p>CE: reingresos por IRA VRS+</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingreso <12 meses por IRA por VRS (según códigos CIE-9) - Tasa de hospitalización por 1ª IRA VRS+ en <36 semanas EG - Tasa de hospitalización por 1ª IRA VRS+ en >36 semanas EG - Tasa de hospitalización por 1ª IRA VRS+ independientemente de la EG 	<p>Ingresos totales / por IRA (%) / por VRS (%):</p> <p>CE: (1998-2001): 1087 / 991 (91,1%; 409/1000 nacidos) / 349 (20,7%; 154/1000 nacidos)</p> <p>CC: (1993-1996): 992 / 689 (69,4%; 312/1000 nacidos) / 340 (34,3%; 144/1000 nacidos)</p> <p>Riesgo de ingreso por 1ª IRA VRS+</p> <ul style="list-style-type: none"> - <36 semanas EG: GI: 9/60 (15%) vs GC: 18/41 (43,9%); RR: 0,34 (0,17 a 0,68) - >36 semanas EG: GI: 257/1805 (14,2%) vs GC: 258/1740 (14,8%); RR: 0,96 (0,82 a 1,13) - Global: GI: 266/1865 (14,3%) vs GC: 276/1781 (15,5%); RR: 0,92 (0,79 a 1,08) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudio de cohortes retrospectivo - No evaluación ciega de exposición ni de efecto - No definición criterios clínicos de BA (se hace por la codificación del diagnóstico de alta) - Potencia reducida por escaso número de prematuros - No se analizan las tasas de ingreso por IRA VRS-; sólo se presenta la estadística global que sugiere un posible efecto de reemplazo - Se han excluido las rehospitalizaciones por infección VRS+, hecho que dificulta determinar si Pvz es efectivo para disminuir la incidencia de episodios de sibilancias recurrentes post-BA <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: evidencia indirecta que apoya que la implantación del Pvz se acompaña de una reducción ingresos hospitalarios por 1er episodio de IRA VRS+; pero no necesariamente del conjunto de IRA</p> <p>Conflictos de interés: No consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Singleton ⁴³⁵ 2003 EEUU (subestudio 2)	Cohortes retrospectivo 3/5 (a,c,d)	<p>Cohorte: 335 niños <12 meses nativos de Alaska en periodo 1998-2001 que recibieron Palivizumab (Pvz)</p> <p>Pvz se ofreció a todos los niños ≤32 EG, 32-36 EG y a niños de 36 semanas de EG con enfermedad pulmonar grave durante hospitalización neonatal (síndrome de distress respiratorio, neumotórax, neumonía neonatal). Datos obtenidos del registro estatal de Pvz</p> <p>CE: no constan</p> <p>Cohorte expuesta: días protegidos (hasta 32 días después de última administración de Pvz)</p> <p>Cohorte control: días no protegidos (estación epidémica: 1-octubre a 31-mayo) antes de 1ª dosis de Pvz o >32 días después de la última</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingresos por IRA por VRS+ - Tasa de 1ª hospitalización por IRA VRS+ en "días protegidos" y "no protegidos" - Tasa de hospitalización por IRA VRS+ en "días protegidos" y "no protegidos" en todos los niños, prematuros o no, que recibieron 1ª dosis de Pvz - Tasa de 1ª hospitalización por IRA VRS+ en región geográfica de delta del Yukon vs otras zonas geográficas de Alaska - Tasa de 1ª hospitalización por IRA VRS+ en región geográfica de delta del Yukon en "días protegidos" y "no protegidos": 	<p>Riesgo de ingreso por 1ª IRA VRS+</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tasa en "días protegidos" y "no protegidos": CE: 0,55 casos/1000 días protegidos; CC: 1,07 casos/1000 días no protegidos; RR: 0,52 (0,28 a 0,93) - Tasa en "días protegidos" y "no protegidos" en todos los niños con DBP, prematuros o no, que recibieron 1ª dosis de Pvz: CE: 1,16 casos/1000 días protegidos; CC: 2,68 casos/1000 días no protegidos; RR: 0,43 (0,18 a 1,02) - Tasa en región geográfica de delta del Yukon vs otras zonas geográficas de Alaska: Yukon: 1,46 casos/1000 días vs otras zonas: 0,19 casos / 1000 días; RR: 7,9 (4,5 a 13,8) - Tasa en región geográfica de delta del Yukon en "días protegidos" y "no protegidos": 1,28 casos/1000 días protegidos vs 3,12 casos / 1000 días no protegidos; RR: 0,41 (0,2 a 0,86) 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No evaluación ciega de exposición ni de efecto. - No definición de criterios clínicos de BA. El análisis se limita al conjunto de IRA por VRS. No se analizan las IRA y/o bronquiolitis VRS-. - Las conclusiones de los autores no se deducen de sus resultados <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: evidencia indirecta que sugiere que los pacientes que reciben Pvz tienen menor incidencia de ingreso por IRA VRS+ en los 30 días siguientes a la administración de Pvz. No se aporta información sobre el riesgo de ingreso por IRA o bronquiolitis VRS-</p> <p>Conflictos de interés: No consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Singleton ⁴³⁶ 2006 EEUU	Estudio ecológico 1/5 (b)	<p>Emplazamiento: hospital (1 hospital local + "otros hospitales" [no se indica número]) en otra ciudad para niños que requieren cuidados de tercer nivel) Población delta Yukon Kuskokwim (Alaska)</p> <p>3 temporadas consecutivas (1994-1997 [periodo 1], 1997-2001 [periodo 2], 2001-2004 [periodo 3])</p> <p>CI: <3 años ingresados; hospitalización por VRS definida como niño con VRS en nasofaringe en ingresados por IRA baja; se detectaron también los niños ingresados por neumonía (código ICD 9 al alta: 480.1, 485, 486, 507)</p> <p>CE: no definidos</p> <p>Período pré-Pvz: periodo 1: 1994-1997</p> <p>Período post-Pvz: periodo 3; 2001-2004</p>	<p>Medidas de efecto:</p> <p>Comparación entre periodos post vs pre-Pvz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tasas de ingreso por IRA baja de cualquier causa en <1 año - Tasas de ingreso por IRA baja por VRS con neumonía confirmada (RX) - Tasas de ingreso por IRA baja por VRS <1 año - Porcentaje de niños pretérmino (<37 SG y peso al nacimiento <2.500 gr y/o código diagnóstico de prematuridad en el alta hospitalaria) <1 año con hospitalización por VRS 	<p>Ingresos/1000 RN/año por IRA baja cualquier causa en <1 año; periodos post vs pre-Pvz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RR: 280/284 = 0,99; p=0,89 <p>Ingresos/1000 RN/año por IRA baja cualquier causa en prematuros <1 año; periodos post vs pre-Pvz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RR: 414/472 = 0,90; p=0,14 <p>Ingresos/1000 RN/año por IRA baja VRS+ en <1 año; periodos post vs pre-Pvz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RR: 104/178 = 0,58; p<0,001 <p>Ingresos/1000 RN/año por IRA baja VRS+ en prematuros <1 año; periodos post vs pre-Pvz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RR: 123/317 = 0,39; p<0,001 	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se comparan tres periodos. En el periodo 2 (1997-2001) habrá presuntamente niños que recibieron Pvz y otros no (su uso se aprobó en 1999). - En el periodo post-Pvz se desconoce cuantos niños recibieron Pvz en la comunidad y cuantos niños ingresados recibieron o no Pvz - En la discusión se dice que en el periodo 3 aproximadamente el 50% de los niños de riesgo recibieron Pvz. Conectado con el punto anterior, hubiera sido fundamental conocer cuántos de estos niños ingresaron. - No evaluación ciega de exposición y efecto - Resultados presentados de forma agrupada - Ausencia de análisis multivariante que permitiera controlar diversas variables que pueden influir en el ingreso hospitalario <p>Efectos adversos: no constan</p> <p>Importancia clínica: evidencia indirecta que sugiere que la reducción de la tasa de ingresos por IRA baja por VRS se asocia al inicio de la profilaxis por Pvz. Los resultados sugieren un cambio en el perfil etiológico o en la detección del VRS.</p> <p>Conflictos de interés: no consta</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados (relativos y absolutos) Medidas de Impacto. (IC 95%; p)	Comentarios (Limitaciones, Efectos adversos, Evidencia directa)
Tabla de prevención: Efectividad de palivizumab. Estudios observacionales					
Sorrentino ⁴³⁷ 2000 USA	Cohorte 2/5 (c, d)	<p>CI: 1839 niños tratados con al menos una dosis de Pvz entre Sep 1998 y Abr 1999 en 9 centros (>100 por centro) distribuidos por USA</p> <p>CE: dicen excluir >35 pero no los excluyen</p>	<p>Covariables: edad, sexo, raza, peso al nacimiento, edad gestacional (SG), cardiopatía, enfermedad pulmonar crónica (EPC), guardería, gestación múltiple, tabaco, fibrosis quística</p> <p>Dosis de Pvz, intervalos, pérdidas</p> <p>Medidas de efecto:</p> <p>- Primer ingreso por infección VRS (detección de Ag o cultivo) de >24 horas de duración; Excluidos los acaecidos en primeras 24 horas de la primera dosis</p>	<p>Factores de riesgo de la muestra:</p> <p>- Edad gestacional: <28 SG 24,2% (445); 28-31 SG 33,2% (611); 32-35 SG 29,8% (548); >35 SG 1,4% (26); No disponible 11,4%</p> <p>- Atendidos en UCIN: 51,5%</p> <p>- Gestación múltiple (10,8%), EPC (21,9%), cardiopatía (2,2%); fibrosis quística (0,3%).</p> <p>Riesgo de ingreso por 1ª infección por VRS:</p> <p>- Global 2,3% (UCI 0,5%; VM 0,3%)</p> <p>- <28 SG 3,4%; 28-31 SG 2%; 32-35 SG 1,4%; >35 SG 0%</p> <p>Riesgo de ingreso por otras enfermedades respiratorias:</p> <p>- Global 8,1%</p> <p>- <28 SG 13,7%; 28-31 SG 8,2%; 32-35 SG 3,6%; >35 SG 0%</p>	<p>Limitaciones:</p> <p>- No existe grupo control</p> <p>- No se detalla la sistemática de seguimiento y detección de ingresos;</p> <p>- Falta la edad gestacional de >10% de los casos en las 2 primeras epidemias</p> <p>- No se evalúan los ingresos por bronquiolitis no relacionadas con VRS; No se define la enfermedad respiratoria (excluida VRS)</p> <p>Importancia clínica: evidencia indirecta del riesgo de ingreso por infección por VRS en niños tratados con Pvz con riesgo medio. No se evalúa el riesgo de ingreso por bronquiolitis, las infecciones por VRS constituyen el 28% de todos los ingresos respiratorios</p> <p>Conflictos de intereses: financiado por MedImmune Inc.</p>

Tablas de evidencia de costes: PALIVIZUMAB

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Joffe ⁴³⁸ 1999 USA	ACE Evaluación económica con modelo de decisión analítica. Árbol de decisión con P vz, IgIV y no profilaxis 5/5 (a,b,c,d,e)	≤36 SG Perspectiva social, clínica y de política sanitaria Horizonte temporal: toda la vida Tasa descuento: 3% para costes y beneficios Año de referencia: 1995	EHE y AVG (así como NNT para evitar una hospitalización) Riesgo hospitalización GI: oscila entre 0,5 y 11,1% en los distintos subgrupos vs GC: oscila entre 1,2 y 24,6% en los distintos subgrupos Mortalidad asumida: 1,2% Análisis de sensibilidad: -eficacia de la profilaxis (de 30 a 80%) -coste por dosis de P vz (de 250 a 1250 \$) -coste medio de hospitalización (de 5000 a 25000 \$) -probabilidad de hospitalización	23-32 SG, oxigenoterapia ≥28 días, alta de UCI en septiembre a noviembre: 12.000 \$ / EHE y 33.000 \$ / AVG (NNT: 7,4) 23-32 SG, oxigenoterapia ≥28 días, alta de UCI en diciembre a agosto: 39.000 \$ / EHE y 110.000 \$ / AVG (NNT: 17) 23-32 SG, oxigenoterapia <28 días, alta de UCI en septiembre a noviembre: 56.000 \$ / EHE y 160.000 \$ / AVG (NNT: 23) 23-32 SG, oxigenoterapia <28 días, alta de UCI en diciembre a agosto: 160.000 \$ / EHE y 440.000 \$ / AVG (NNT: 59) 33-36 SG, oxigenoterapia ≥28 días, alta de UCI en septiembre a noviembre: 38.000 \$ / EHE y 110.000 \$ / AVG (NNT: 17) 33-36 SG, oxigenoterapia ≥28 días, alta de UCI en diciembre a agosto: 110.000 \$ / EHE y 300.000 \$ / AVG (NNT: 41) 33-36 SG, oxigenoterapia <28 días, alta de UCI en septiembre a noviembre: 150.000 \$ / EHE y 430.000 \$ / AVG (NNT: 57) 33-36 SG, oxigenoterapia <28 días, alta de UCI en diciembre a agosto: 420.000 \$ / EHE y 1.200.000 \$ / AVG (NNT: 1152) (No se exponen los datos de IgIV que son entre 1,5 y 2 veces superiores a los de P vz en cada análisis)	Limitaciones: - En los datos del KPMCP-NC no se puede determinar la población de prematuros tienen EPC - La probabilidad de hospitalización en los distintos subgrupos se basa en el estudio retrospectivo KPMCP-NC (pero se plantea el análisis de sensibilidad oportuno) - Dado que el coste por hospitalización no será igual en cada subgrupo, cabe plantear que el ACE será más favorable en población de alto riesgo y más desfavorable en población de bajo riesgo Origen de los datos: datos de la bibliografía, entre los que destacan la cohorte KPMCP-NC, así como los ensayo clínicos PREVENT e Impact. Importancia clínica: interesante ACE en los distintos subgrupos, en los que hay una amplia variación de resultados (EHE, AVC y NNT) basado en el riesgo basal de hospitalización de cada supuesto. Se aboga por un uso más restrictivo de las intervenciones preventivas analizadas, principalmente para prematuros 23-32 SG con EPC activa y prematuros 23-32 SG sin EPC que presenten múltiples factores de riesgo de hospitalización. Conflictos de interés: no

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Lofland ⁴³⁹ 2000 USA	ACE Evaluación económica con modelo de decisión simulado una epidemia de infección por VRS: con P vz y no profilaxis 3/5 (a,b,d)	≤35 SG Perspectiva del proveedor Horizonte temporal: 1 año Tasa descuento: no consta Año de referencia: no consta	Episodio infeccioso evitado (EIE) Análisis de sensibilidad: -coste del P vz (2.500 a 4.500 \$) -coste hospitalización (5.000 a 20.000 \$) -visitas a urgencias (0 a 5), consultas (0 a 10) y domiciliarias (0 a 20) (Se dividieron en < 32 o ≥ 32 SG y estratificados por gravedad de EPC)	Entre 0 y 39.591 \$ / EIE con incidencia de infección en grupo P vz de 5% y en grupo no profilaxis variando entre 38 y 10% (si coste tto con P vz de 2.500 \$) Entre 2.702 y 79.706 \$ / EIE con incidencia de infección en grupo P vz de 5% y en grupo no profilaxis variando entre 38 y 10% (si coste tto con P vz de 4.500 \$) El modelo no era sensible a visitas a urgencias, consultas y domiciliarias	Limitaciones: - Valor y medida de los costes y consecuencias parcialmente válidos - Los análisis de sensibilidad de visitas a urgencias, consultas y domiciliarias no están basados en datos reales - No se ofrece tasa de descuento - No inclusión de costes indirectos Origen de los datos: datos de la bibliografía, entre los que destacan el estudio Impact y el programa de costes ELIPSYS de un hospital universitario afiliado Importancia clínica: dado que el CEI del P vz frente a no profilaxis es sensible a la incidencia de infección por VRS, el coste del P vz y el coste de hospitalización, son datos que se deben tener en cuenta (junto a otros) para la evaluación económica en cada área geográfica Conflictos de interés: financiado por laboratorios MedImmune
Numa ⁴⁴⁰ 2000 Australia	ACE, ACB No especificado modelo. Se realiza sobre IgIV y P vz en el contexto de un estudio de cohortes retrospectivo 2/5 (a,b)	Prematuros ≤35 SG (≤6 meses) o con EPC (≤2 años) Perspectiva del proveedor Horizonte temporal: no consta Tasa descuento: no consta Año de referencia: no consta	Día de hospitalización evitado (DHE) Análisis de sensibilidad: no	Prematuros ≤35 SG (≤6 meses) o con EPC (≤2 años) y peso < 6,7 Kg: 27.784 \$ A / DHE Prematuros ≤35 SG (≤6 meses) o con EPC (≤2 años) y peso > 6,7 Kg: 55.572 \$ A / DHE	Limitaciones: - Valor de los costes y consecuencias parcialmente válidos - No consideración de las alternativas - No horizonte temporal - No se ofrece tasa de descuento, coste marginal ni análisis de sensibilidad Origen de los datos: datos retrospectivos de hospital australiano (planta y UCI) durante 30 meses; estudios PREVENT e Impact; precios de los fabricantes Importancia clínica: el coste estimado de la profilaxis (de forma conservadora) supone de 7,2 a 65,3 veces el valor del dinero ahorrado en los cuidados hospitalarios, dependiendo del peso y droga. Este estudio no justifica el uso, pues además no influyen sobre la mortalidad. Sólo lo justificarían en prematuros con EPC grave Conflictos de interés: no

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Stevens ⁴⁴¹ 2000 USA	ACE No especificado modelo. Se realiza sobre IglV y Pvz en el contexto de un estudio de cohortes histórica (129 RN ≤32 SG) 2/5 (a,b)	≤32 SG Perspectiva del proveedor Horizonte temporal: 1 año Tasa descuento: no consta Año de referencia: no consta	EHE Análisis de sensibilidad: no	≤26 SG: 27.334 \$ / EHE para IglV (NNT: 12) y 18.183 \$ / EHE para Pvz (NNT: 9) 27-28 SG: 37.010\$ / EHE para IglV (NNT: 17) y 24.133 \$ / EHE para Pvz (NNT: 12) 29-30 SG: 53.639 \$ / EHE para IglV (NNT: 22) y 36.878 \$ / EHE para Pvz (NNT: 16) 31-32 SG: 102.167 \$ / EHE para IglV (NNT: 38) y 72.712 \$ / EHE para Pvz (NNT: 28) Globalmente ≤32 SG : 54.485 \$ / EHE para IglV (NNT: 22) y 37.612 \$ / EHE para Pvz (NNT: 16)	Limitaciones: - Valor de los costes y consecuencias parcialmente válidos - Consideración parcial de las alternativas - No se ofrece tasa de descuento, coste marginal ni análisis de sensibilidad - No inclusión de costes indirectos Origen de los datos: datos de ingresos del propio hospital y regionales, estudios PREVENT e Impact Importancia clínica: ambas profilaxis no son coste-efectivas en ningún subgrupo analizado, si bien varían ampliamente según la EG e intervención utilizada Conflictos de interés: no
Schrand ⁴⁴² 2001 USA	ACB Modelo de decisión en el contexto de un estudio de cohortes retrospectivo y compara periodo 1998-9 (GI: con profilaxis con IglV y Pvz, n= 61) y 1994-5 (GC: sin profilaxis, n= 40) 2/5 (b,c)	< 2 años con riesgo elevado de infección por VRS Perspectiva: no consta Horizonte temporal: no consta Tasa descuento: no consta Año de referencia: 1999	Día de hospitalización evitado (DHE) Análisis de sensibilidad: -éxito del Pvz -tasas de hospitalización	Hospitalización GI vs GC: 1,6 vs 25%; RAR= 23,4% Ratio beneficio-coste (1,15: 1) indica beneficio profilaxis (coste hospitalización evitado 3.985 \$, calculado del coste medio hospitalización -17.031\$- por RAR hospitalización -23,4%- y coste medicación: 3.461\$) En análisis de sensibilidad: si tasa hospitalización de 4,8% (Impact) la ratio beneficio-coste es 0,99:1 y si tasa de hospitalización 8% (PREVENT) es 0,84:1. En el mejor de los casos ratio 1,43:1	Limitaciones: - Compara dos periodo diferentes en GI y GC - Carácter retrospectivo - Ajuste costes del periodo 1994-5 al año 1999 - No se ofrece tasa de descuento ni horizonte temporal Origen de los datos: datos económicos de University of Iowa Hospital and Clinics, así como eficacia de Impact Study y PREVENT Importancia clínica: la profilaxis frente VRS tiene un ratio beneficio-coste favorable en este estudio, pues ahorró dinero al prevenir hospitalizaciones relacionadas con VRS. Muy dependiente de la RAR de hospitalización, muy elevada en este estudio respecto a los ECA sobre Pvz Conflictos de interés: no consta

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Simpson ⁴⁴³ 2001 Reino Unido	ACE Evaluación económica con modelo de decisión. Realizado en el contexto de una RS sobre P vz 5/5 (a,b,c,d,e)	≤35 SG (≤6 meses) o con EPC (≤2 años) Perspectiva del proveedor Horizonte temporal: toda la vida Tasa descuento: 1,5% para beneficios Año de referencia: 2000	EHE y AVG Análisis de sensibilidad: -coste/día hospitalización no intensiva (200 a 600 £) -coste/día hospitalización intensiva (425 a 1757 £) -coste P vz (2120 a 4236 £) -probabilidad hospitalización y de UCI sin profilaxis	43.000 £ / EHE 96.000 £ / AVG En los análisis de sensibilidad el coste por EHE oscila entre 36.000 y 72.000 £ y el coste por AVG oscila entre 80.000 y 161.000 £	Limitaciones: - Ver Origen de los datos: datos de la bibliografía, entre los que destacan estudios Impact y PICNIC, datos del NHS National Schedule of Reference y estimaciones de los autores Importancia clínica: P vz mejora su coste efectividad cuando se incrementa la probabilidad de hospitalización; el CEI disminuye de 30.000 £ / AVG cuando la probabilidad de hospitalización es ≥ 31%. Aunque la disminución en hospitalización se puede asumir disminución en mortalidad, esta no se ha demostrado en los ECA. Pese a todos el panel plantea seguir utilizándolo en RN de alto riesgo y en centros terciarios tal como se realiza en el Reino Unido, pero no según las indicaciones admitidas para P vz Conflictos de interés: financiado por el NHS británico. Elaborado por el West Midlands Health Technology Assessment Group
Farina ⁴⁴⁴ 2002 Argentina	ACE No especificado modelo. Hipotética prescripción a una cohorte de RN (24 con DBP y 18 pretérminos) 2/5 (a,b)	Prematuros ≤35 SG (≤6 meses) o ≤28 SG (≤12 meses) o con EPC (≤2 años) Perspectiva social (no estricta) Horizonte temporal: 2 años Tasa descuento: no consta Año de referencia: 2000	EHE Análisis de sensibilidad: -tasa de hospitalización (12 a 39%)	15.358 \$ / EHE (NNT: 7,9) En el análisis de sensibilidad según tasa de hospitalización oscila entre 2.171 y 48.630 \$ / EHE	Limitaciones: - Medida y valor de los costes y consecuencias parcialmente válidos - Consideración de las alternativas parcialmente ofrecidas - No se ofrece tasa de descuento - Pequeño tamaño muestral de la cohorte Origen de los datos: datos del estudio Impact y del Departamento de gastos del hospital Garrahan Importancia clínica: los estudios de evaluación económica de los países desarrollados no pueden extrapolarse a los de en vías de desarrollo. Se deben implementar estudios locales. En este estudio se pone énfasis en la necesidad de identificar población de alto riesgo, evitar dosis residuales de P vz y valorar sólo 4 dosis Conflictos de interés: no

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Shireman ⁴⁴⁵ 2002 USA	ACB No especificado modelo. Estudio de cohortes retrospectivo de 1 año 1/5 (a)	Lactantes ≤ 10 meses nacidos durante la epidemia de VRS (prematuros y/o con EPC) Perspectiva del proveedor Horizonte temporal: 1 año Tasa descuento: no consta Año de referencia: no consta	Coste medicación y hospitalización Análisis de sensibilidad: no	Índice coste-beneficio: 6,67: 1 Coste medicación 4.687 \$, descenso coste de hospitalización 703 \$	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medida y valor de los costes y consecuencias parcialmente válidos - Consideración de las alternativas parcialmente ofrecidas - No se ofrece tasa de descuento, coste marginal, ni análisis de sensibilidad <p>Origen de los datos: programa Kansas Medicaid</p> <p>Importancia clínica: identificar sólo los recién nacidos de riesgo de hospitalización por VRS como candidatos a profilaxis con P vz; aún así, el tratamiento no resulta coste-efectivo</p> <p>Conflictos de interés: financiación por Kansas Medicaid Utilization Review Program</p>
Vogel ⁴⁴⁶ 2002 Nueva Zelanda	ACE No especificado modelo. Datos de 5 centros hospitalarios 4/5 (a,b,c,d)	≤32 SG Perspectiva social Horizonte temporal: no consta Tasa descuento: no consta Año de referencia: 2000	EHE Análisis de sensibilidad: -dosis P vz (4 ó 5) -peso RN (3 a 5 Kg) -eficacia profilaxis (según subgrupos literatura) -costes hospitalización (± 50%)	Alta a domicilio con O2: 20.000 \$ NZ / EHE (NNT: 6) ≤32 SG con EPC: 65.000 \$ NZ / EHE (NNT: 11) ≤32 SG sin EPC: 32.000 \$ NZ / EHE (NNT: 7) 29-31 SG con EPC: 167.000 \$ NZ / EHE (NNT: 26) 29-31 SG sin EPC: 98.000 \$ NZ / EHE (NNT: 16) Global ≤32 SG: 60.000 \$ NZ / EHE (NNT: 14) En los análisis de sensibilidad de los distintos grupos oscila entre 13.000 a 170.00 \$ NZ / EHE	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se ofrece tasa de descuento - Estudio retrospectivo: tasa de ingreso puede no ser totalmente fiable <p>Origen de los datos: datos del estudio Impact y de Joffe-99</p> <p>Importancia clínica: los grupos prioritarios para profilaxis con P vz son prematuros dados de alta con O2 y ≤32 SG</p> <p>Conflictos de interés: no</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Lapeña ⁴⁴⁷ 2003 España	ACE No especificado modelo 3/5 (a,b,c)	≤32 SG Perspectiva servicios sanitarios Horizonte temporal: 2 años Tasa descuento: no consta Año de referencia: no claro	EHE Riesgo hospitalización por BA: 1,9% (no define hospitalización en GI y GC) Análisis de sensibilidad: no	≤30 SG: 12.915 € / EHE (NNT: 9) ≤32 SG: 20.900 € / EHE (NNT: 14)	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se incluyen costes no sanitarios - No consideración de todas las alternativas, resultados y costes importantes - No se ofrece tasa de descuento, coste marginal, ni análisis de sensibilidad <p>Origen de los datos: servicio de Admisión y Económico del Hospital de León; datos de efectividad del ensayo clínico Impact</p> <p>Importancia clínica: el ACE varía según el grupo de edad gestacional. La relación entre costes en grupo tratado y no tratado sería de 5,6 en los ≤32 SG y 3,8 en los ≤30 SG.</p> <p>Conflictos de interés: no</p>
Roeckl-Wiedmann ⁴⁴⁸ 2003 Alemania	ACE Evaluación económica con modelo de decisión en cohorte de 1013 preamtueros 3/5 (a,b,c)	≤35 SG con o sin EPC Perspectiva social Horizonte temporal: 1 año Tasa descuento: no Año de referencia: 2000	EHE (NNT) Análisis de sensibilidad: -costes Pvz -eficacia Pvz	≤35 SG con EPC, hermanos en guardería y alta entre octubre y diciembre: 6.639 € / EHE (NNT=4) ≤35 SG sin EPC, hermanos en guardería y alta entre octubre y diciembre: 25.288 € / EHE (NNT=8) ≤35 SG sin EPC, hermanos en guardería y alta entre enero y septiembre: 52.838 € / EHE (NNT=15) ≤35 SG sin EPC, no hermanos en guardería y alta entre enero y septiembre: 204.484 € / EHE (NNT=54)	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consideración de las alternativas parcialmente ofrecidas - No se ofrece tasa de descuento <p>Origen de los datos: Munich RSV-Study, Impact Study, Joffe-1999, datos de costes del propio hospital</p> <p>Importancia clínica: la mejor manera de mejorar el coste-efectividad es disminuir el coste de Pvz</p> <p>Conflictos de interés: financiado sin restricciones por laboratorio Abbot</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Strutton ⁴⁴⁹ 2003 USA	ACE No especificado modelo. Se realiza estudio de evaluación económica simultáneo de vacunación antivaricela y antineumococo 1/5 (a)	≤35 SG Perspectiva social (costes directos e indirectos) y del proveedor Horizonte temporal: no consta Tasa descuento: 5% para costes y beneficios Año de referencia: 2002	AVG Análisis de sensibilidad: no	Pvz : 64.200 \$ / AVG (perspectiva social) y 66.400 \$ / AVG (perspectiva del proveedor) IglV : 138.600 \$ / AVG (perspectiva social) y 132.200 \$ / AVG (perspectiva del proveedor) En el caso de vacuna antivaricela: ahorro / AVG (perspectiva social) y 28.100 \$ / AVG (perspectiva del proveedor) En el caso de vacuna antineumococo: 175.300 \$ / AVG (perspectiva social) y 338.400 \$ / AVG (perspectiva del proveedor)	Limitaciones: - Estimaciones de efectividad y costes parcialmente válidos - No consideración de todas las alternativas, resultados y costes importantes - No se ofrece tasa de descuento, coste marginal, ni análisis de sensibilidad Origen de los datos: en el caso del Pvz datos de revisión de la literatura: ensayos clínicos y estudios de evaluación económica Importancia clínica: existe diferencia en la perspectiva social y del proveedor en vacuna antivaricela y antineumocócica, no así en el Pvz. No son comparables del todo, pues las dos primeras se usan para prevenir infección, mientras Pvz se usa para disminuir el riesgo de infección grave en una población diana bien definida. Conflictos de interés: financiado por MedImmune
Wegner ⁴⁵⁰ 2004 USA	Estudio de minimización de costes Estudio de cohortes: 185 con Pvz y 182 sin Pvz 1/5 (a)	Niños < 1 años de 32-35 SG (sin EPC ni CC) Perspectiva del proveedor Horizonte temporal: no consta Tasa descuento: no Año de referencia: no consta	Costes directos Hospitalización GI: 5/185 vs GC: 12/182 Mortalidad: no Análisis de sensibilidad: no	Coste para prevenir un caso de hospitalización por VRS es 102.073 \$. El coste agregado de las inyección de Pvz (924.345 \$) en el grupo de profilaxis excede el coste de todos los demás costes sanitarios (913.886 \$) durante el período de estudio	Limitaciones: - Estimaciones de efectividad y costes parcialmente válidos - No considera costes indirectos - No consideración de todas las alternativas, resultados y costes importantes - No se ofrece tasa de descuento, coste marginal, ni análisis de sensibilidad Origen de los datos: programa North Carolina Medicaid Program Importancia clínica: el uso de Pvz en el grupo de 32-35 SG no proporciona ahorro de costes en relación con el gasto de hospitalización y cuidados ambulatorios Conflictos de interés: no

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Yount ⁴⁵¹ 2004 USA	ACU Evaluación económica con modelo de decisión. Cohorte hipotética: P vz (5.000) vs no profilaxis (5.000) 5/5 (a,b,c,d,e)	CC ≤2 años Perspectiva social (costes directos e indirectos) Horizonte temporal: toda la vida Tasa descuento: 3% para costes y beneficios Año de referencia: 2002	AVG y AVAC Análisis de sensibilidad: -mortalidad (1 a 5%) -limitación al ejercicio de la insuficiencia cardiaca (0,5 a 1) -teórica reducción de la mortalidad del P vz (0 a 50%)	100.338 \$ / AVG 114.337 \$ / AVAC En el análisis de sensibilidad varía de 60.233 a 382.673 \$ / AVAC	Limitaciones: - No se incluyen los costes indirectos de las BA tratadas ambulatoriamente (como la mayoría de los estudios de evaluación económica) Origen de los datos: datos de la bibliografía, entre los que destacan datos del US Bureau of Labor Statistics-2003, estudio de Feltes-03 y datos de cardiopatías del Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, estudio de Feltes-03 Importancia clínica: dado el elevado número de casos de CC hemodinámicamente significativas y el elevado coste del P vz, su uso debe ser más evaluado. Sólo asumiendo disminución de la mortalidad por P vz (no demostrado en la literatura) el coste se podría aproximar a los límites aceptados de coste-efectividad Conflictos de interés: no
Chiroli ⁴⁵² 2005 Italia	ACE Evaluación económica con modelo de decisión 3/5 (a,b,c)	CC ≤2 años Perspectiva tercer pagador Horizonte temporal: toda la vida Tasa descuento: no Año de referencia: 2004	AVG Análisis de sensibilidad: ¿	CC ≤2 años: 7.186 € / AVG	Limitaciones: - Valor de los costes y consecuencias parcialmente válidos - No se ofrece tasa de descuento Origen de los datos: no localizado artículo Importancia clínica: ¿ Conflictos de interés: ¿

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Elhassan ⁴⁵³ 2006 USA	ACU y ACB Evaluación económica con dos modelos de decisión: M1, asumiendo no relación con asma (ACB) y M2, asumiendo relación con asma (ACE) 5/5 (a,b,c,d,e)	Prematuros 26-32 SG sin EPC Perspectiva social (costes directos e indirectos) Horizonte temporal: 1 año en el ACB (sin asma) y 8-10 años en el ACU (con asma) Tasa descuento: 3% para costes y beneficios Año de referencia: 2002	AVAC. Incluye prevención de asma. Riesgo hospitalización GI: oscila entre 1,1 y 5,3% en los distintos subgrupos vs GC: oscila entre 6,4 y 20,6% en los distintos subgrupos Tasa de mortalidad: no se considera en el modelo Probabilidad de padecer sibilancias recurrentes (Sigurs-95,00 y Kneyber-00) Análisis de sensibilidad: En M1: por eficacia Pvz, costes de Pvz, pérdida de Pvz, costes de hospitalización En M2: por eficacia Pvz, costes de Pvz, pérdida de Pvz, costes de hospitalización, incremento de riesgo de asma, duración del riesgo de asma, calidad de vida en niños con asma	En M1: Incremento esperado de costes (coste esperado en grupo de Pvz – coste esperado en grupo no profilaxis) Valores variables extremos entre: 2.527 \$ (29-30 SG) y 6.452 \$ (28 SG) En M2: La relación CEI varía con la edad gestacional, entre 675.780 \$ / AVAC (29-30 SG) y 1.855.000 \$ / AVAC (32 SG). 26 SG sin EPC: 830.152 \$ / AVAC 27 SG sin EPC: 1.295.781 \$ / AVAC 28 SG sin EPC: 1.500.351 \$ / AVAC 29-30 SG sin EPC: 675.780 \$ / AVAC 31 SG sin EPC: 1.212.497 \$ / AVAC 32 SG sin EPC: 1.855.000 \$ / AVAC En el análisis de sensibilidad, con la perspectiva social, el CEI osciló entre 56.938 \$ / AVAC (escenario más favorable) a 3.784.891 \$ / AVAC (escenario menos favorable).	Limitaciones: - En relación con una asunción dudosa del modelo diseñado: que la prevención de ingreso por BQ lleve implícita una reducción del desarrollo de asma - Dado que el coste por hospitalización no será igual en cada subgrupo, cabe plantear que el ACE será más favorable en prematuros con < edad gestacional y más desfavorable en población de > edad gestacional - Se asume un peso medio de los niños en P10, lo que reducirá de forma marcada el coste del Pvz en las distintas semanas de gestación Origen de los datos: datos de la bibliografía, entre los que destacan datos del US Bureau of Labor Statistics-2003 y el estudio de Weiss-00 para costes del asma Importancia clínica: es el primer estudio que considero el CEI por edad gestacional, que considera el asma como secuela y que integra medidas de morbilidad (AVAC): El CEI no fue coste-efectivo en relación a los estándar actuales (<200.000 \$ / AVAC). Sólo se consideró marginalmente coste-efectiva en el M2 considerando un marcado empeoramiento en la calidad de vida (0,8 vs 0,92 sin asma). Se apoya el uso más restrictivo de la profilaxis con Pvz que las consideradas por la AAP. Ambos modelos son muy sensibles al coste del Pvz. Conflictos de interés: no

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Lázaro y de Mercado ⁴⁵⁴ 2006 España	ACU Evaluación económica con modelo de decisión. Árbol de decisión determinístico o con Pvz y no profilaxis (considera mortalidad y secuelas – sibilancias recurrentes-) 5/5 (a,b,c,d,e)	32-35 SG y dos o más factores de riesgo Perspectiva del proveedor (costes directos) y social (costes directos e indirectos) Horizonte temporal: toda la vida Tasa descuento: 3% para costes y beneficios Año de referencia: 2004	AVG y AVAC Riesgo hospitalización GI: 1,8% vs GC: 8,1% (Impact-98) Tasa de mortalidad atribuible: 6,53% (Sampalis-03), que implica una tasa de mortalidad en GI: 0,12% y en GC: 0,52% Probabilidad de padecer sibilancias recurrentes (Sigurs-95,00,05) Análisis de sensibilidad: construcción de 18 escenarios por probabilidad de ingreso, mortalidad, estancia hospitalaria, peso niño, nº dosis, pérdida de Pvz, tasa de descuento. Curvas de aceptabilidad de coste-efectividad	La relación CEI es de 13.849 € / AVAC y 16.609 € / AVG con la perspectiva del SNS y 4.605 € / AVAC y 5.524 € / AVG con al perspectiva social En el análisis de sensibilidad, con la perspectiva del SNS, el CEI osciló de 5.351 € / AVAC y 6.350 € / AVG (escenario más favorable) a 23.276 € / AVAC y 34.833 € / AVG (escenario menos favorable) En el análisis de sensibilidad, con la perspectiva social, el CEI osciló de -3.917 € / AVAC y - 4.685 € / AVG (escenario más favorable) a 14.037 € / AVAC y 23.747 € / AVG (escenario menos favorable)	Limitaciones: - En relación con dos asunciones dudosas del modelo diseñado: reducción en la tasa de mortalidad (Sampalis-03) y que la prevención de ingreso por BA lleve implícita una reducción del desarrollo de asma (Sigurs 95,00,05), lo que origina grandes modificaciones en los cálculos de costes por AVG/AVAC - En el estudio de Sampalis-03 la cohorte con antecedente de ingreso por VRS presentó una mayor mortalidad (a expensas de un altísimo riesgo de muerte súbita de causa desconocida: 6,13% en GC vs 0,30% en GI), por lo que parece difícil atribuir que el 80% de las muertes sean debidas al ingreso por BA y que se consideren evitables con Pvz - Los estudios de Sigurs no son consistentes con otros de la literatura en la relación BA-asma Origen de los datos: datos de la bibliografía, entre los que destacan ensayos clínicos del Pvz y estudio FLIP-I, así como datos del Instituto Nacional de Estadística-2004, estimaciones promedio de tres hospitales españoles y de expertos españoles en neonatología Importancia clínica: utiliza como medida de efectividad los AVAC ganados (considera mortalidad y secuelas – asma-) y utiliza datos representativos de España. En ninguno de los escenarios se superan los 30.000 € / AVAC que es el umbral de eficiencia recomendado en Europa y España. En algunos escenarios, incluso, hay un ahorro neto. Avala desde el punto de vista farmacoeconómico el uso del Pvz en este grupo de niños tal y como se recomienda por la SEN Conflictos de interés: patrocinado por Laboratorios Abbot. Tres autores pertenecen a la organización TAISS, cuyo principal grupo de clientes pertenece al sector privado (sociedad profesional e industria farmacéutica en este caso)

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Meberg ⁴⁵⁵ 2006 Noruega	ACB Evaluación económica en estudio poblacional 2/5 (b,c)	Niños con CC Perspectiva proveedor Horizonte temporal: no consta Tasa descuento: no consta Año de referencia: no consta	EHE (NNT) Riesgo hospitalización por VRS GI: 4,8% (9,2 en CC graves y 3,3% en resto CC) vs GC: 2,0% Análisis de sensibilidad: no	NNT para evitar una hospitalización= 24 Coste para prevenir una hospitalización: 195.000 \$ Coste de hospitalización en CC: 5.450 \$ (6.380 \$ en caso de CC grave)	Limitaciones: - No costes indirectos - No se ofrece tasa de descuento, coste marginal, ni análisis de sensibilidad Origen de los datos: efectividad Pvz en Feltes-04. Costes del GRD noruego. Importancia clínica: Pvz no es coste-efectivo, pues su aplicación es 31 veces más caro que el coste de la hospitalización en CC graves. Consideran su uso sólo en CC extremadamente graves. Conflictos de interés: no.
Raya ⁴⁵⁶ 2006 España	ACE Evaluación económica con modelo de decisión 3/5 (a,b,c)	32-35 SG y dos o más factores de riesgo Perspectiva hospitalaria Horizonte temporal: 1 año Tasa descuento: no consta Año de referencia: 2005	Coste por episodio de hospitalización evitado (EHE) Impacto presupuestario para el Sistema Sanitario Público Andaluz Riesgo hospitalización GI: 2,7% vs GC: 6,6% (Se ha considerado que sólo el 50% de la población cumpliría dos o más factores de riesgo, según las recomendaciones de la SEN) Análisis de sensibilidad: -riesgo de hospitalización con y sin Pvz -estancia media	Impacto presupuestario para Andalucía: -Ingresos evitados: 86 -Incremento de costes: 5.126.493 € - 59.885 € / EHE Tras el análisis de sensibilidad: -Ingresos evitados: 127 -Incremento de costes: 4.997.322 € - 39.253 € / EHE	Limitaciones: - Escasa descripción del ACE englobado en un estudio de revisión de la efectividad del Pvz - No se incluyen costes no sanitarios - El riesgo de hospitalización considerado (Wegner-04) puede ser algo inferior, pues no cumplían tener los dos o más factores de riesgo (se mitigó con el análisis de sensibilidad) Origen de los datos: datos de la bibliografía, entre los que destacan Webner-04, Figueras Aloy-04, estudios grupo Benazuza, así como datos de la Sociedad Española de Neonatología y Programa de Contabilidad del Servicio Andaluz de Salud Importancia clínica: el coste por EHE es entre 40 y 70 veces más alto que el coste de la propia hospitalización. No se recomienda la ampliación de la cobertura de la profilaxis a 32-35 SG porque el coste por EHE es superior al coste aceptable para un AVAC, a lo que hay que añadir que no se demuestra un efecto en término de reducción de mortalidad y que no se han comparado los resultados con otra intervención efectiva previamente Conflictos de interés: no.

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Reeve ⁴⁵⁷ 2006 Australia	ACE No especificado modelo 2/5 (a,b)	Niños hospitalizados VRS+ con ≤33 SG o peso recién nacido < 2.500 g (y/o origen indígena o con hermanos) o con EPC o CC, exUCI Perspectiva proveedor Horizonte temporal: no consta Tasa descuento: no consta Año de referencia: no consta	EHE (y NNT) Riesgo hospitalización GI: oscila entre 1,8 y 2,3% en los distintos subgrupos vs GC: oscila entre 4,0 y 5,1% en los distintos subgrupos Análisis de sensibilidad: no	Peso recién nacido < 2.500 g: 88.547 \$A / EHE (NNT: 14) Indígenas y peso recién nacido < 2.500 g: 73.294 \$A / EHE (NNT: 13) Peso recién nacido < 2.500 g y con hermanos: 69.861 \$A / EHE (NNT: 11) Niños ≤33 SG: 98.818 \$A / EHE (NNT: 16) ExUCI: 79.619 \$A / EHE (NNT: 12)	Limitaciones: - Valor de los costes y consecuencias parcialmente válidos - Consideración de las alternativas parcialmente ofrecidas - No horizonte temporal - No se ofrece tasa de descuento, coste marginal, ni análisis de sensibilidad Origen de los datos: datos de elaboración de la propia casuística del hospital y del Servicio de Información Clínica Importancia clínica: profilaxis con P vz en recién nacidos de alto riesgo es irracionalmente caro, con similares conclusiones a las de Vogel-02 en Nueva Zelanda Conflictos de interés: financiado por Laboratorios Abbot

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Lázaro y de Mercado ⁴⁵⁸ 2007 España	ACU Evaluación económica con modelo de decisión. Árbol de decisión determinístico o con Pvz y no profilaxis (considera mortalidad y secuelas – sibilancias recurrentes-) 5/5 (a,b,c,d,e)	≤35 SG y EPC Perspectiva del proveedor (costes directos) y social (costes directos e indirectos) Horizonte temporal: toda la vida Tasa descuento: 3,5% para costes y beneficios Año de referencia: 2004	AVG y AVAC Análisis de sensibilidad: -probabilidad de ingreso (de 13,5 a 20,2% sin profilaxis y de 3,5 a 9,2% con Pvz) - mortalidad (de 1 a 6,53%) -utilidad (0,93) -tasa de descuento (de 0 a 6%)	CEI para costes directos, incluyendo sibilancias recurrentes, es 18.877 € / AVG (16.666 € / AVG para prematuros y 23.994 € / AVG para EPC) y 13.846 € / AVAC (12.208 € / AVAC para prematuros y 17.620 € / AVAC para EPC). El CEI es más favorable si se incluyen costes indirectos (pérdida de productividad): 5.583 € / AVG y 4.095 € / AVAC Si no se incluyen las sibilancias recurrentes la relación CEI es menos favorable a Pvz, pero inferior a 19.000 € / AVAC El análisis de sensibilidad confirma la robustez del modelo, pues en casi todos los escenarios la profilaxis con Pvz es más coste-efectiva que el caso basal. El CEI de los costes directos osciló entre 5.620 y 127.578 € / AVG y entre 4.135 y 35.297 € / AVAC	Limitaciones: - En relación con dos asunciones dudosas del modelo diseñado: reducción en la tasa de mortalidad (Sampalis-03) y que la prevención de ingreso porBQ lleve implícita una reducción del desarrollo de asma (Sigurs 95,00,05), lo que origina grandes modificaciones en los cálculos de costes por AVG/AVAC - En el estudio de Sampalis-03 la cohorte con antecedente de ingreso por VRS presentó una mayor mortalidad (a expensas de un altísimo riesgo de muerte súbita de causa desconocida: 6,13% en GC vs 0,30% en GI), por lo que parece difícil atribuir que el 80% de las muertes sean debidas al ingreso por BA y que se consideren evitables con Pvz - Los estudios de Sigurs no son consistentes con otros de la literatura en la relación BA-asma Origen de los datos: datos de la bibliografía, entre los que destacan ensayos clínicos del Pvz, así como datos del Instituto Nacional de Estadística-2004, estimaciones promedio de seis hospitales españoles y de expertos españoles en neonatología Importancia clínica: Pvz es un tratamiento coste-efectivo para la protección frente VRS en niños de alto riesgo, dado que los costes por AVAC son inferiores al umbral de 30.000 € / AVAC, que es considerado socialmente aceptable en España y otros países europeos (el umbral varía por países). Aún suponiendo que la hospitalización por VRS no afectase a la calidad de vida de los niños, el CEI por AVG se mantiene por debajo del umbral de 30.000 € . Las asunciones influyen de manera decisiva en los resultados. Estudio consistente con el realizado por el mismo grupo en 32-35 SG y con las mismas limitaciones en las asunciones del modelo. Conflictos de interés: financiación por Laboratorios Abbot

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Nuijten ⁴⁵⁹ 2007 Reino Unido	ACU Evaluación económica con modelo de decisión. Árbol de decisión con P vz y no profilaxis en dos poblaciones: prematuros/ EPC y CC 5/5 (a,b,c,d,e)	≤35 SG (≤6 meses) o con EPC (≤2 años) o con CC (≤2 años) Perspectiva del proveedor (costes directos) y social (costes directos e indirectos) Horizonte temporal: toda la vida Tasa descuento: 3,5% para costes y beneficios Año de referencia: 2003	AVG y AVAC Riesgo hospitalización ≤35 SG (≤6 meses) o con EPC (≤2 años) GI: 4,8% vs GC: 10,6% (Impact-98) Riesgo hospitalización CC ≤ (≤2 años) GI: 5,3% vs GC: 9,7% (Fettes-03) Tasa de mortalidad atribuible: 6,53% (Sampalis-03), 1,2% (Joffe-99) Probabilidad de padecer sibilancias recurrentes (Sigurs-95) Análisis de sensibilidad: por estancia hospitalaria, mortalidad, tasa de descuento Curvas de aceptabilidad de coste-efectividad	≤35 SG (≤6 meses) o con EPC (≤2 años) : 16.720 £ / AVAC y 22.826 £ / AVG CC (≤2 años) : 6.664 £ / AVAC (14.1816 en cianóticos y 3.512 en acianóticos) y 7.002 £ / AVG	Limitaciones: - En relación con una asunción dudosas del modelo diseñado: reducción en la tasa de mortalidad (Sampalis-03) y que la prevención de ingreso por BA lleve implícita una reducción del desarrollo de asma (Sigurs 95), lo que origina grandes modificaciones en los cálculos de costes por AVG/AVAC Origen de los datos: datos de la bibliografía, entre los que destacan los ensayos clínicos del P vz, Greenough-01 y datos oficiales de tarifas del Reino Unido. Importancia clínica: profilaxis con P vz es coste-efectiva desde la perspectiva del NHS británico, pues resultados permanecen por debajo de 25.000 £ / AVAC Conflictos de interés: financiado por Laboratorios Abbot; uno de los autores pertenece a la compañía Abbot.
Wang ⁴⁶⁰ 2008 Reino Unido	ACE y ACU propio (BrumEE) en el contexto de una RS Evaluación económica con modelo de decisión. Árbol de decisión determinístico o con P vz y no profilaxis (no considera secuelas: asma/ sibilancias) 5/5 (a,b,c,d,e)	Riesgo de infección por VRS: ≤ 35 SG, EPC o CC Perspectiva del proveedor (costes directos) y social (costes directos e indirectos) Horizonte temporal: toda la vida Tasa descuento: 3,5% para costes y beneficios Año de referencia: 2006	EHE, AVG, AVAC Análisis de sensibilidad: -probabilidad de ingreso - mortalidad -utilidad (0,93) -considerando secuelas (asma/ sibilancias)	a) Perspectiva del proveedor: CEI por EHE: 51.800 £ para prematuros sin EPC, 67.600 £ para niños con EPC y 78.600 £ para niños con CC CEI por AVG: 446.100 £ para prematuros sin EPC, 62.600 £ para niños con EPC y 78.400 £ para niños con CC CEI por AVAC: 454.100 £ para prematuros sin EPC, 63.800 £ para niños con EPC y 79.800 £ para niños con CC b) Perspectiva social: similares resultados CEI por AVAC: 475.600 £ para prematuros sin EPC, 66.900 £ para niños con EPC y 83.200 £ para niños con CC Análisis de sensibilidad: -En prematuros sin EPC la profilaxis con P vz tiene un 50% de probabilidad de CEI <460.000 £/AVAC -En niños con EPC la profilaxis con P vz tiene un 50% de probabilidad de CEI <64.000 £/AVAC - En niños con CC la profilaxis con P vz tiene un 50% de probabilidad de CEI <85.000 £/AVAC	Limitaciones: - Los datos proceden de estudios de calidad limitada y con amplios rangos - El coste de las secuelas deriva de un solo estudio - La utilidad en niños con CC se estimó similar a prematuros y EPC - Sólo considerada una estación epidémica en el modelo Origen de los datos: datos de la bibliografía, entre los que destacan los ensayos clínicos del P vz, Greenough-01 y 04, , Nuijten-04, Yount-04 y datos oficiales de tarifas del Reino Unido. Importancia clínica: profilaxis con P vz es coste-efectiva (con un umbral de 30.000 £/AVAC) sólo en niños prematuros con EPC con 2 ó más factores de riesgo Conflictos de interés: no

Autor/Año País	Diseño Calidad	Componentes de la evaluación	Datos de efectividad Análisis de sensibilidad	Resultados (Medidas de impacto) IC 95%	Comentarios (Limitaciones, Origen de datos, Importancia clínica, Conflictos interés)
PALIVIZUMAB					
Chirico ⁴⁶¹ 2009 Italia	ACU Evaluación económica con modelo de decisión analítica. Árbol de decisión con P vz y no profilaxis 5/5 (a,b,c,d,e)	< 33 SG, 33-35 SG y DBP Perspectiva del proveedor Horizonte temporal: toda la vida Tasa de descuento: 3% para costes y beneficios Año de referencia: 2007	AVG y AVAC Análisis de sensibilidad: -dosis de P vz -coste anual medio por paciente con sibilancias recurrentes -probabilidad de desarrollar sibilancias recurrentes en 24 meses	CEI por AVG: 15.565 € (en DBP 4.332 €, en < 33 SG 17.855 € y en 33-35 SG 28.417 €) CEI por AVAC: 8.676 € (en DBP 2.7312 €, en < 33 SG 9.380 € y en 33-35 SG 14.937 €) CEI por AVG en análisis de sensibilidad oscila entre 15.857 y 25.352 €, según los grupos CEI por AVAC en análisis de sensibilidad oscila entre 8.8 37 y 14.129 €, según los grupos	Limitaciones: - No inclusión de costes indirectos Origen de los datos: estudios previos de los autores (Ravasio-2006) y Simoes-2007 y costes de la Tariffa Unica Convenzionale Importancia clínica: profilaxis con P vz es coste-efectiva desde la perspectiva del SNS italiano, pues resultados permanecen por debajo de 50.000 € / AVAC en los distintos pacientes diana Conflictos de interés: no

Revisiones sistemática sobre estudios evaluación económica PALIVIZUMAB

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de interés)
PALIVIZUMAB					
Kamal-Bahl ⁴⁶² 2002 USA	RS sobre profilaxis frente VRS: IgIV-VRS y P vz 4/5 (a,b,c,d)	<p>Búsqueda: MEDLINE, HealthSTAR (1900-2001), así como NHS-EED de Cochrane, NICE y Canadian HTA y referencias de artículos de evaluación económica de IgIV-VRS y P vz</p> <p>Estudios: 12 estudios: 6 IgIV-VRS, 3 P vz y 3 de ambos (4 financiados por la industria)</p>	<p>Modelos de evaluación económica: 7 ACE, 1 ACB y 4 análisis coste incremental sin expresar los resultados en términos de coste-efectividad</p> <p>Perspectiva: sólo 3 estudios utilizan una perspectiva social (costes directos e indirectos) y 4 no lo explicitan</p> <p>Tasa descuento: sólo en 2 estudios (de 3%)</p> <p>Año de referencia: sólo en 4 estudios</p> <p>Origen datos: costes de una o pocas instituciones en la mayoría; efectividad generalmente de un ECA; gran variación en tasas de hospitalización por VRS en los estudios</p> <p>Medida de efecto: pte episodio de hospitalización evitado y en 3 también por AVG (aunque se asume una reducción de mortalidad no demostrada)</p> <p>Análisis de sensibilidad: no realizado en 3 estudios</p> <p>Análisis subgrupos: Presencia o no de financiación por la industria farmacéutica (la misma compañía elabora ambos productos)</p>	<p>Análisis descriptivo de los estudios de evaluación económica de IgIV-VRS (6), de P vz (3) y de ambos (3)</p> <p>En el análisis de subgrupos se encontraron marcadas diferencias entre los estudios financiados (4 estudios) y los no financiados por la industria farmacéutica (8 estudios):</p> <p>-informaron que la profilaxis era coste-efectivo en toda la población de riesgo en el caso basal y en el análisis de sensibilidad: 4/4 vs 0/8, p= 0.002</p> <p>-informaron que la profilaxis era coste-efectivo en toda la población de riesgo o en subgrupos específicos: 4/4 vs 3/8, p= 0.08.</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Limitado a artículos en inglés, aunque es improbable que se hayan excluido artículos relevantes en ese período de estudio <p>Importancia clínica: El coste potencial de la profilaxis farmacológica frente 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. Cabe considerar el marcado sesgo del financiador.</p> <p>El CEI mejorará en el caso de demostrar que la profilaxis disminuye la mortalidad por VRS y disminuye las sibilancias recurrentes. Se aboga por comparar con medidas preventivas no farmacológicas</p> <p>Consistencia: no, principalmente en base al sesgo de financiador de los estudios de evaluación económica</p> <p>Conflictos de interés: no</p>

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de interés)
PALIVIZUMAB					
Embleton ⁴⁶³ 2005 Reino Unido	RS sobre profilaxis con P vz en prematuros 3/5 (a,b,c)	Búsqueda: Medline, Embase, Cochrane Library, Cinhal, AMED, BNI y DH-Data (hasta agosto 2004) de artículos de evaluación económica de P vz Estudios: 7 estudios (que incluían costes en el Reino Unido, como criterio de inclusión)	Perspectiva: todos comentan que no se pueda llevar a cabo una perspectiva social correcta Origen datos: costes derivados de estudios en el Reino Unido; efectividad del estudio Impact Análisis de sensibilidad: sólo realizado en un estudio, en el que se calcula que el P vz presentará un CEI adecuado a partir de una tasa de hospitalización ≥ 31% Sólo uno de los estudios financiado por la industria farmacéutica	Ninguno de los 7 estudios realizados en el Reino Unido muestra beneficios económicos con P vz	Limitaciones: - Sólo considerados estudios que incluyen costes en el Reino Unido Importancia clínica: limitar las indicaciones a prematuros con EPC que requieran O2 domiciliario y con CC hemodinámicamente significativas. No se justificaría su uso en prematuros sin factores de riesgo asociados Consistencia: todos los estudios llegan a una conclusión similar Conflictos de interés: no
Embleton ⁴⁶⁴ 2007 Reino Unido	Revisión sobre profilaxis con P vz ACE 2/5 (a,d)	Búsqueda: no definida Estudios: 23 estudios	7 estudios realizados en Reino Unido, 6 en USA y resto en diversos países Además de la revisión de los estudios de evaluación económica, se realiza un ACE propio sobre población de riesgo en Reino Unido: no se tiene en cuenta mortalidad relacionada con VRS ni complicaciones a largo plazo (sibilancias, asma)	En Reino Unido CEI para EHE en < 35 SG oscila entre 60.000 y 118.181 £. En resto de países de Europa CEI para EHE en < 35 SG oscila entre 26.650 y 135.450 £ (para DBP oscila entre 7.560 y 47.250 £ y para CC oscila entre 17.700 y 107.250 £) En el estudio propio el CEI para EHE oscila entre 26.700 y 83.400 £ en < 35 SG y entre oscila entre 31.300 y 122.700 £	Limitaciones: - La revisión es correcta en su presentación, pero la metodología no es descrita - Los resultados del ACE se limitan a una época epidémica Importancia clínica: el ACE no es coste-efectivo ni tan siquiera en el escenario hipotético más favorable Consistencia: en la RS se 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. Conflictos de interés: no
Dunfield ⁴⁶⁵ 2007 Canadá	RS sobre profilaxis con P vz 3/5 (a,c,d)	Búsqueda: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS Previews, Cochrane Library y literatura gris de artículos publicados en inglés o francés sobre eficacia y eficiencia de P vz Estudios: 2 ECA sobre eficacia y 15 estudios sobre eficiencia (pte de USA)	Modelos de evaluación económica: ACE, ACU, ACB y análisis de costes Perspectiva: sólo 4 estudios utilizan una perspectiva social (costes directos e indirectos) y el resto perspectiva del pagador o tercer pagador	Análisis descriptivo de los estudios de evaluación económica Resultados inconsistentes entre los diferentes estudios y difícilmente trasladable a Canadá.	Limitaciones: - Limitado a artículos en inglés y francés Importancia clínica: La profilaxis con P vz no es coste-efectiva cuando se utiliza en todos los niños en los que está recomendado. Dado el alto coste del P vz sólo se justifica el uso en niños de muy alto riesgo Consistencia: no. Los resultados de los estudios incluidos eran muy variables: puede ser debido a diferente origen de los datos de los costes Conflictos de interés: no

Autor/Año País	Diseño Calidad	Muestra Intervención	Medida efecto Riesgo basal	Resultados	Comentarios (Limitaciones, Importancia clínica, Conflictos de interés)
PALIVIZUMAB					
Wang ⁴⁶⁰ 2008 Reino Unido	RS sobre eficacia y efectividad de Pvz. Diseño de ACE y ACU propio (BrumEE) 5/5 (a,b,c,d,e)	Búsqueda: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library y SCI sin límite de lenguaje sobre estudios de evaluación económica con Pvz (excluidos análisis de costes) Estudios: 3 RS y 18 estudios primarios	Modelos de evaluación económica: pte ACE y ACU, y algún ACB. Medida de efecto: CEI en términos de episodio de hospitalización evitada (EHE, 10), años de vida ganados (AVC, 5) y años de vida ajustados por calidad (AVAC, 4)	Gran variación en los resultados de los distintos estudios de evaluación económica: EHE varía entre 5.307 y 69.240 £ (media 33.190 £ / EHE, DE: 17.807 £) AVG varía entre 5.288 y 1.104.351 £ (media 202.104 £ / AVG, DE: 78.066 £) AVAC varía entre 3.164 y 1.489.668 £ (media 547.817 £ / AVAC, DE: 169.082 £)	Limitaciones: - Limitado a artículos en inglés y francés Importancia clínica: En prematuros con o sin EPC el CEI de los estudios varía hasta 17 veces en AVG y hasta 465 veces en AVAC; en cardiopatas estas diferencias son menos marcadas (1,5 y 9 veces, respectivamente) Consistencia: no. Los resultados de los estudios incluidos eran muy variables: la principal diferencia se debe a la asunción de la mortalidad Conflictos de interés: no

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. Bloemers BLP, Van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RBJ, 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Coteró 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1991;88:527-32.
15. 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.
16. 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.
17. Duppenhaller 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.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Goetghebuer T, Kwiatkowski D, Thomson A, Hull J. Familial susceptibility to severe respiratory infection in early life. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:321-8.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Mansbach JM, Pelletier AJ, Camargo CA, Jr. US outpatient office visits for bronchiolitis, 1993-2004. *Ambul Pediatr.* 2007;7:304-7.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Prais D, Schonfeld T, Amir J. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. *Pediatrics.* 2003;112:548-52.
40. 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.

41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Spencer N, Logan S, Scholey S, Gentle S. Deprivation and bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1996;74:50-2.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Durani Y, Friedman MJ, Attia MW. Clinical predictors of respiratory syncytial virus infection in children. *Pediatr Int*. 2008;50:352-5.

62. 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.
63. 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-.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Myers C, Wagner N, Kaiser L, Posfay-Barbe K, Gervais 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.
75. 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.
76. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsofia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1285-9.
77. 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.
78. Reina J, Ballesteros F, Mesquida X, Galmes M, Ferres F, Ruiz De Gopegui E. [Bronchiolitis caused by influenza type A virus. An emerging infectious disease]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19:467-70.
79. Reina J, Ferres 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.

83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Chan KH, Peiris JS, Lim W, Nicholls JM, Chiu SS. Comparison of nasopharyngeal flocked swabs and aspirates for rapid diagnosis of respiratory viruses in children. *J Clin Virol.* 2008;42:65-9.
94. 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.
95. 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.
96. Dayan P, Ahmad F, Urtecho J, Novick M, Dixon P, Levine D, et al. Test characteristics of the respiratory syncytial virus enzyme-linked immunoabsorbent assay in febrile infants < or = 60 days of age. *Clin Pediatr (Phila).* 2002;41:415-8.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.

103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. Mokkapatil 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.

123. 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.
124. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health.* 1990;26:209-11.
125. El-Radhi AS, Barry W, Patel S. Association of fever and severe clinical course in bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1999;81:231-4.
126. 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.
127. 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.
128. 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-.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child.* 1991;145:151-5.
134. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:997-1000.
135. Walsh-Kelly CM, Hennes HM. Do clinical variables predict pathologic radiographs in the first episode of wheezing? *Pediatr Emerg Care.* 2002;18:8-11.
136. 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.
137. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet.* 1990;335:1259-61.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. Antonow JA, Hansen K, McKinstry CA, Byington CL. Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:231-6.
145. 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.

146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2003;112:282-4.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics.* 1998;101:617-9.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.

168. Eisenhut M, Thorburn K, Ahmed T. Transaminase levels in ventilated children with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Intensive Care Med.* 2004;30:931-4.
169. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection--a systematic review. *Crit Care.* 2006;10:R107.
170. 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.
171. Fjaerli HO, Bukholm G, Skjaeret C, Holden M, Nakstad B. Cord blood gene expression in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2007;196:394-404.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr.* 2003;143:S133-41.
177. 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.
178. Kemper AR, Kennedy EJ, Dechert RE, Saint S. Hospital readmission for bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila).* 2005;44:509-13.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. Marguet C, Bocquel N, Benichou J, Basuyau JP, Hellot MF, Couderc L, et al. Neutrophil but not eosinophil inflammation is related to the severity of a first acute epidemic bronchiolitis in young infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:157-65.
183. Moler FW, Ohmit SE. Severity of illness models for respiratory syncytial virus-associated hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1234-40.
184. 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.
185. Ng YT, Cox C, Atkins J, Butler IJ. Encephalopathy associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Child Neurol.* 2001;16:105-8.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.

190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. Struck A, Forster J, Ihorst G, Werchau H, Konig W, Konig B. Respiratory syncytial virus: G gene genotype and disease severity. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1000-2.
195. Sweetman LL, Ng YT, Butler IJ, Bodensteiner JB. Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol*. 2005;32:307-10.
196. 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.
197. 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.
198. Voets S, van Berlaer G, Hachimi-Idrissi S. Clinical predictors of the severity of bronchiolitis. *Eur J Emerg Med*. 2006;13:134-8.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics*. 1987;79:939-45.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. 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.
212. 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.

213. 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.
214. Al-Shawwa B, Al-Hunithi 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. 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.
221. 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.
222. 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.
223. Ehlenfeld DR, Cameron K, Welliver RC. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Pediatrics*. 2000;105:79-83.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. Hyvarinen M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Korppi M. Teenage asthma after severe infantile bronchiolitis or pneumonia. *Acta Paediatr*. 2005;94:1378-83.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38:155-60.
234. 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.

235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. Murray M, Webb MS, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1992;67:482-7.
239. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Early respiratory infections and childhood asthma. *Pediatrics*. 2000;106:E38.
240. 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.
241. 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.
242. Osundwa VM, Dawod ST, Ehlal M. Recurrent wheezing in children with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in Qatar. *Eur J Pediatr*. 1993;152:1001-3.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. Rooney JC, Williams HE. The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr*. 1971;79:744-7.
254. Saga R, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in wheezy infants. *Chest*. 2001;119:685-90.
255. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr*. 2003;143:S150-6.
256. 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.
257. 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.

258. 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.
259. 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.
260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. 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.
264. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet*. 2008;372:1058-64.
265. 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.
266. 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.
267. 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.
268. 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.
269. Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood*. 2002;276-9.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. Ray MS, Singh V. Comparison of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze associated respiratory tract infection in infants. *Indian Pediatr*. 2002;39:12-22.
279. 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.

280. 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.
281. 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.
282. Beck R, Elias N, Shoval 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.
283. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med.* 2000;94:709-14.
284. 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.
285. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD003123.
286. Zhang L, Sanguetsche LS. [The safety of nebulization with 3 to 5 ml of adrenaline (1:1000) in children: an evidence based review]. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81:193-7.
287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. 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.
291. Spurling GK, Fonseka K, Doust J, Del Mar C. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD005189.
292. 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.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Med J.* 1997;38:326-8.
297. 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.
298. 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.
299. Carlsen KH, Gerritsen J. Guest editorial. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2002;3:167-8.
300. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:512-7.
301. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr.* 1998;132:849-53.
302. 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.
303. 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.
304. 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.

305. 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.
306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. 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.
310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. 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.
315. 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.
316. 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.
317. 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.
318. 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.
319. 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.
320. 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.
321. 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.
322. 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.
323. Dabbous IA, Tkachyk JS, Stamm SJ. A double blind study on the effects of corticosteroids in the treatment of bronchiolitis. *Pediatrics.* 1966:477-84.
324. 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.
325. 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.
326. 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.
327. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1996;348:292-5.

328. 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.
329. 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.
330. 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.
331. 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.
332. 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.
333. Patel H, Platt R, Lozano J. WITHDRAWN: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD004878.
334. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2000;105:E44.
335. Larrar S, Essouri S, Durand P, Chevret L, Haas V, Chabernaude JL, et al. [Effects of nasal continuous positive airway pressure ventilation in infants with severe acute bronchiolitis]. *Arch Pediatr*. 2006;13:1397-403.
336. 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.
337. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med*. 2006;100:1458-62.
338. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-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.
339. 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.
340. 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.
341. Webb MS, Martin JA, Cartlidge PH, Ng YK, Wright NA. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Archives of disease in childhood*. 1985;1078-9.
342. 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.
343. 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.
344. 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.
345. 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.
346. Bar A, Srugo 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.
347. 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.
348. 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.
349. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics*. 2002;109:68-73.
350. Gupta VK, Cheifetz IM. Heliox administration in the pediatric intensive care unit: an evidence-based review. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:204-11.

351. 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.
352. 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.
353. 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.
354. 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.
355. 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.
356. 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.
357. 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.
358. Fuller H, Del Mar C. Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD004883.
359. 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.
360. 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.
361. 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.
362. 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.
363. 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.
364. 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.
365. Barry W, Cockburn F, Cornall R, Price JF, Sutherland G, Vardag A. Ribavirin aerosol for acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1986;61:593-7.
366. 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.
367. 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.
368. 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.
369. 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.
370. 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;194:635-41.
371. 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.

372. 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.
373. 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.
374. 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.
375. 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.
376. 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.
377. 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.
378. Edell D, Khoshoo V, Ross G, Salter K. Early ribavirin treatment of bronchiolitis: effect on long-term respiratory morbidity. *Chest.* 2002;122:935-9.
379. Chavez-Bueno S, Mejias A, Merryman RA, Ahmad N, Jafri HS, Ramilo O. Intravenous palivizumab and ribavirin combination for respiratory syncytial virus disease in high-risk pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:1089-93.
380. Randolph AG, Wang EE. Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. A systematic overview. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:942-7.
381. 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.
382. 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.
383. 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.
384. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1991;66:1061-4.
385. Sly PD, Lanteri CJ, Raven JM. Do wheezy infants recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol? *Pediatric pulmonology.* 1991;36-9.
386. 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.
387. 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.
388. Gadowski 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.
389. 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.
390. Torres A, Anders M, Anderson P, Heulitt MJ. Efficacy of metered-dose inhaler administration of albuterol in intubated infants. *Chest.* 1997;484-90.
391. Can D, Inan G, Yendur G, Oral R, Gunay I. Salbutamol or mist in acute bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn.* 1998;40:252-5.
392. 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.
393. 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.
394. Modl M, Eber E, Malle-Scheid D, Weinhandl E, Zach MS. Does bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis depend on age? *J Pediatr.* 2005;147:617-21.

395. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics*. 1997;100:233-9.
396. Gadomski AM, Bhasale AL. Broncodilatadores para la bronquiolitis. Gadomski 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.).
397. 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.
398. 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.
399. 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.
400. 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.
401. Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:805-10.
402. 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.
403. 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.
404. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD005150.
405. Carlsen K, et al. Nebulised beclomethasone dipropionate in recurrent obstructive episodes after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1988;63:1428-33.
406. Ermers M, Rovers M, Van Voensel J, Kimpen J, Bont J, Group. obotRCS. The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants after respiratory syncytial virus infection: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2009;338:b897.
407. 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.
408. 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.
409. 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.
410. 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.
411. Wang EE, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD001725.
412. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:379-83.
413. 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.
414. 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.

415. 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.
416. Abadeso 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.
417. 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.
418. 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.
419. 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.
420. 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.
421. 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.
422. 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.
423. [Chemoprophylaxis with palivizumab in Andalusia (Spain). Results of the 2000-2001 respiratory syncytial virus epidemic]. *An Esp Pediatr.* 2002;56:293-7.
424. 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.
425. 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.
426. Medrano C, Garcia-Guereta L, Gueso 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.
427. 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.
428. 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.
429. 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.
430. 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.
431. 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.
432. 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.
433. 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.
434. Saji T, Nakazawa M, Harada K. Safety and efficacy of palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Pediatr Int.* 2005;47:397-403.
435. 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.

436. 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.
437. 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.
438. 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.
439. 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.
440. Numa A. Outcome of respiratory syncytial virus infection and a cost-benefit analysis of prophylaxis. *J Paediatr Child Health*. 2000;36:422-7.
441. 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.
442. 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.
443. 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.
444. 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.
445. 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.
446. 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.
447. 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.
448. 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.
449. Strutton DR, Stang PE. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: Economic-based decision-making. *J Pediatr*. 2003;143:S157-62.
450. 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.
451. Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2004;114:1606-11.
452. Chiroli 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.
453. 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.
454. Lázaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Domenech Martínez E, Echániz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood Wood M, 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.
455. Meberg A, Bruu AL. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects--hospitalizations and costs. *Acta Paediatr*. 2006;95:404-6.
456. 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.
457. 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.
458. Lazaro Y De Mercado P, Figueras J, Domenech E, Cloasa 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.
459. 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.
460. 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.
461. 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.
462. 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.
463. Embleton ND, Harkensee C, McKean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F286-9.
464. Embleton ND, Dharmaraj ST, Dehspande S. Cost-effectiveness of palivizumab in infancy. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007;7:445-58.
465. Dunfield L, Mierzwinski-Urban M. Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2007:17.