Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

An Pediatr (Barc). 2010;**72(4)**:284.e1–284.e23

ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Conferencia de Consenso sobre Bronquiolitis Aguda (III): diagnóstico en la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica ☆

C. Ochoa Sangrador[a,*], J. González de Dios[b] y Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación)◆

[a]*Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España*
[b]*Servicio de Pediatría, Hospital de Torrevieja, Departamento de Pediatría, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España*

Recibido el 11 de diciembre de 2009; aceptado el 14 de diciembre de 2009
Disponible en Internet el 26 de marzo de 2010

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

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

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

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: cochoas@meditex.es (C. Ochoa Sangrador).

◆ Miembros de Grupo Revisor especificados en Anexo 1.

1695-4033/$ - see front matter © 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.anpedi.2009.12.009

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

capacidad predictiva como para seleccionar los casos que se beneficiarían de dichas pruebas.
© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

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

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

Abstract
A review of the evidence on the most commonly used diagnostic procedures in acute bronchiolitis is presented. Rapid diagnostic tests for respiratory syncytial virus infection are acceptably valid. These tests show a moderate to high sensitivity and a high specificity in relation to other reference tests. The tests most commonly used, due to their low complexity and rapid performance (enzyme immunoassay, immunochromatography and optical immunoassay techniques), have lower sensitivity than immunofluorescence. With these, a positive result is valid, but a negative result does not exclude the presence of infection with sufficient certainty. Respiratory specimens obtained by nasopharyngeal aspirate are the most valid for the identification of respiratory syncytial virus. The usefulness of chest radiography in the management of bronchiolitis has not been demonstrated. There is an unfavourable risk-benefit ratio due to the ionizing radiation exposure. There are no specific signs or symptoms to identify patients who will benefit from performing a chest radiograph. The measurement of oxygen saturation is useful in the initial assessment or in the monitoring of clinical changes of patients. Patients with AB have a very low risk of concurrent bacterial infection (particularly urinary tract infection), so the routine use of screening tests for bacterial infection is not useful. There are no clinical criteria with sufficient predictive capacity to select cases that would benefit from such tests.
© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Presentamos una revisión de la evidencia sobre los procedimientos diagnósticos más empleados en el manejo de la bronquiolitis aguda (BA): pruebas de diagnóstico rápido de virus respiratorio sincital (VRS), radiografía (RX) de tórax, pulsioximetría y pruebas de cribado de infección bacteriana. Esta revisión forma parte de la documentación elaborada para la «Conferencia de Consenso sobre Bronquiolitis Aguda, en el que se sustenta el estudio de idoneidad del proyecto titulado «Variabilidad e idoneidad del manejo diagnóstico y terapéutico de la B» (estudio aBREVIADo: BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). La metodología de la revisión ha sido publicada en un artículo previo de esta serie[1].

Introducción

La BA es la causa más frecuente de ingreso por infección respiratoria aguda (IRA) de vías bajas en el niño menor de 2 años. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el principal agente causal, aunque otros virus están también implicados, tanto de forma aislada como en coinfección. En nuestro medio, la mayoría de las infecciones por VRS tienen lugar en las épocas epidémicas (final de otoño e invierno), quedando expuestos a este virus la mayoría de los lactantes en al menos una ocasión. Por otra parte, la infección no genera una respuesta inmunitaria que proteja frente a nuevas reinfecciones. En el medio hospitalario el VRS puede transmitirse entre pacientes si no se aplican medidas de control, bien selectivas, a los pacientes identificados mediante pruebas de diagnóstico rápido, o generalizadas, a cualquier niño con BA.

La mayoría de las BA son autolimitadas, persistiendo los síntomas entre 3–7 días, y pueden ser manejadas en su domicilio con medidas sintomáticas. Algunos pacientes requerirán el ingreso hospitalario, para la administración de oxígeno suplementario, la aspiración de secreciones o la alimentación enteral o parenteral. Excepcionalmente, los pacientes con BA pueden presentar fallo respiratorio y precisar asistencia respiratoria.

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

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

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

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

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

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

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

Diagnóstico microbiológico de infección por VRS. Pruebas de diagnóstico rápido

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

El cultivo viral ha sido considerado clásicamente la prueba de referencia para el diagnóstico de infección por VRS. Tiene la ventaja de que permite identificar coinfecciones y otros virus implicados. Sin embargo, el alto coste, laboriosidad y sobre todo la demora en la obtención de los resultados hace que no resulte útil en la práctica clínica. Además, su baja sensibilidad relativa frente a las nuevas técnicas de PCR cuestiona su papel como patrón de referencia[2].

La seroconversión de anticuerpos frente al VRS tampoco resulta útil en la clínica, por la demora que implica y por la existencia de infecciones documentadas sin seroconversión[3].

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

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

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

Volumen de la evidencia

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

Una revisión sistemática[4] de baja calidad publicada en 2004 solo incluyó 5 estudios, todos ellos incorporados a esta revisión, sin ofrecer estimaciones agrupadas de validez.

La mayoría son estudios transversales con una calidad media-baja (2/5 o 3/5), con muestras de pacientes poco definidas y no representativas de los pacientes con BA (criterio «b» solo presente en 4 estudios[5–8], de los que solo en uno son pacientes con bronquiolitis[7]). Aunque algunos estudios cuentan con tamaños muestrales amplios, la heterogeneidad existente dificulta su análisis conjunto.

En tres estudios transversales[9–11] de tamaño pequeño-medio (32, 88 y 196) con calidad media-baja (2/5) se ha comparado el aspirado nasofaríngeo con el hisopo nasofaríngeo utilizando cultivo viral[9], RT-PCR[11] e IFD[10] como pruebas de referencia, junto a otras técnicas de diagnóstico rápido.

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

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

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

Tabla 1 (*continuación*)

Prueba/autor/año	Prueba	Patrón	n	PPre %	Se %	Es %	CP+	CP−	Ppos+ Pre 50[a]	Ppos− Pre 50	Comentarios. Calidad[b]
Reis[73] 2008	IFD Imagen Dako	RT-PCR	316	11,1	68,6	99,6	192,69	0,23	99,5%	18,7%	3/5 (a,c,e); <2 años; IRA; A; Cohortes
PCR											
Eugenne Ruellan[74] 1998	PCR e Hibridación	Cultivo viral	261	77,1	94	99	94	0,06	98,9%	5,7%	2/5 (a,c); H;
Kuypers[71] 2004	RT-PCR	IFD	750	35,6	99	96	22,83	0,01	95,8%	1,0%	3/5 (a,c,e); <19 a;
Kotaniemi-Syrjänen[75] 2005	RT-PCR	IFD o SC	100	25	83,3	91,8	10,21	0,18	91,1%	15,3%	2/5 (b,c); <2 a; BA; H
Kuypers[72] 2006	RT-PCR	IFD	1.138	38,3	92,9	99,8	410,34	0,07	99,8%	6,5%	3/5 (a,c,e); <19 a; H/A
Tillmann[64] 2007	NOW Elisa Inverness	PCR-NASBA	251	31,9	65	97,7	28	0,36	96,6%	26,5%	0/5
	PCR diseño propio	PCR-NASBA	251	31,9	77,5	99,4	132	0,23	99,2%	18,7%	

A: ambulatorio; a: año; Ag: prueba de diagnóstico antigénico; BA: bronquiolitis aguda; CP+: cociente de probabilidades positivo; CP−: cociente de probabilidades negativo; EIA: enzimoinmunoanaálisis; Es: especificidad; H: hospital; IC: inmunocromatografía; IEO: inmunoensayo óptico; IFD: inmunofluorescencia directa; IRA: infección respiratoria aguda; n(CE/CC): tamaño muestral (cohorte expuesa o casos/cohorte control o controles); PCR: reacción en cadena de la polimerasa; Ppre: probabilidad preprueba; Ppost: probabilidad posprueba; Pre: prevalencia; RT: retrotranscripción; SC: seroconversión de anticuerpos; Se: sensibilidad; U: servicio de Urgencias; VRS: virus respiratorio sincitial; ±: prueba realizada en una submuestra sesgada.

*Para algunos estudio riesgo de la muestra global.

[a]Para probabilidad preprueba de 50%.

[b]Estudios transversales salvo que se indique lo contrario.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Consistencia entre estudios

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

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

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

Estimación de sesgos

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

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

Precisión de las estimaciones

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

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

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación

Las diferencias encontradas en la sensibilidad entre los distintos tipos de técnicas de diagnóstico rápido parecen clínicamente relevantes (medianas de técnicas de EIA, inmunocromatográficas e IFD del 77,4; 87,7, y 92,8%, respectivamente), aunque solo la IFD se ha mostrado significativamente superior en comparaciones directas[8,12,13,15]. La comparación directa entre técnicas EIA e inmunocromatográficas solo se ha realizado en dos trabajos con resultados desiguales[14,16]. En otro estudio se comparó la validez de tres técnicas de EIA, aunque cada una realizada en un centro diferente[8]. Un trabajo comparó dos técnicas inmunocromatográficas y una de EIA pero con insuficiente potencia para mostrar diferencias significativas[17].

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

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

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

Grado de relación con la pregunta clínica

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

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

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

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

En los trabajos revisados no se ha estimado cual es impacto de los verdaderos positivos en reducción de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. En un estudio se encontró que en pacientes ingresados tratados con antibióticos un resultado positivo (junto a cultivo bacterianos negativos) facilitó la interrupción de su administración a las 48 h[18].

Tampoco se ha estimado el impacto de los verdaderos negativos pero sí de forma indirecta el de los falsos negativos, ya que implica una exposición a riesgo de contagio en pacientes hospitalizados[13].

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

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia

Las limitaciones metodológicas de los estudios publicados conllevan que la Interpretación de las estimaciones de validez deba hacerse con cautela, dado que existen algunas dudas sobre su aplicabilidad en la práctica clínica real. Un factor fundamental a la hora de aplicar las estimaciones de validez de estas pruebas es considerar la edad y clínica del paciente, que condicionará la probabilidad preprueba. Se ha visto que a mayor edad la sensibilidad de la prueba disminuye[8], en relación con la mayor carga viral en las secreciones respiratorias de estos pacientes. También podría influir en la validez la calidad del aspirado nasal. Para las pruebas de IFD resulta importante el grado de adiestramiento del personal que las ejecuta o interpreta; en contraste con las pruebas de EIA, inmunocromatografía o IEO, en las que este hecho tiene menor repercusión[19].

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

Balance riesgo-beneficio-coste

Sólo un estudio ha realizado una estimación de costes entre los que se contemplan, además de los costes de material, la carga de trabajo de su ejecución, en función del número de muestras procesadas simultáneamente[20]. Aunque la IFD tiene una mayor sensibilidad, su realización es más compleja, conlleva mayor carga de trabajo, demora y dependencia de laboratorios especializados. Por el contrario otras técnica de inmunoanálisis, son fáciles, rápidas (10 – 20 min) y utilizables en los puntos de asistencia al paciente. Sólo la realización de 10 o más pruebas simultáneas compensaría desde el punto de vista económico, la utilización de la IFD sobre otras técnicas de inmunoanálisis[20].

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

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

Estimación del impacto de futuros estudios

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

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

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

Radiografía de tórax

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

Volumen de la evidencia

Una revisión sistemática[4] resume los resultados de 17 estudios de pacientes con BA a los que se realizó a todos RX de tórax, pero no presenta estimadores agrupados de sus resultados.

Nueve estudios de cohortes prospectivos, tres retrospectivos y un estudio de casos y controles han analizado la prevalencia de alteraciones en la RX de tórax[21,22] o la validez de modelos predictivos clínicos de dichas alteraciones[22–28], la concordancia de su interpretación[22], o su asociación con resultados clínicos (ingreso[26,29], ingreso en UCI[30], duración de los síntomas[24], estancia hospitalaria[31,32], uso de antibióticos[32], $SatO_2$ baja[26] o ventilación mecánica[32]). En la tabla 2 se resumen las características y principales

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

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

Tabla 2 (*continuación*)

Prueba o parámetro evaluado/autor/año	n CE/CC	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Swingler[34] 2000	181	A	CP						3/5 (a,d,e); 2–23 meses; atendidos por BA en departamento de pacientes ambulatorios de un hospital; no diferencias de duración entre casos con o sin RX tórax (no detallado)
RX tórax				Realización de RX tórax		Prev	45,3%		
Kneyber[25] 2001	232	HU	CP						3/5 (a,b,d); <12 meses; atendidos en urgencias o ingresados por IRA VRS+ Muestra derivación 232; validación 55
Edad (meses)				Predicción de RX normal	37%*	ORa	1,2	1,1 – 1,3	
Peso al nacimiento (kg)				Predicción de RX normal	37%*	ORa	1,2	1,0 – 1,6	Rx tórax normal (37%): ausencia de atelectasias, hiperinsuflación e infiltrados
Presencia de rinitis				Predicción de RX normal	37%*	ORa	3,2	1,0 – 11,1	Atelectasia o infiltrados en 34,6%
Ausencia de retracciones				Predicción de RX normal	37%*	ORa	2,2	1,2 – 4,3	El modelo predictivo presenta limitada utilidad
$SatO_2$ (%)				Predicción de RX normal	37%*	ORa	1,8	1,3 – 2,6	No se valora el impacto sobre el paciente
Modelo predictivo (validación)	55			Predicción de RX normal	45%*	Se/Es	Se 71%	Es 74,8%	
					45%*	ROC	0,81	0,74 – 0,89	
Walsh-Kelly[26] 2002	692	U	CP						3/5 (a,c,d); 1 mes a 17 años; atendidos en urgencias con primer episodio de sibilantes; 60% de la muestra para derivación y 40% para validación
RX tórax alterada vs. normal				$SatO_2$ pretratamiento (media)	96%	DM	-2%	-0,29 – -2,63	
				Ingreso hospitalario 46% vs. 31%	31%	RR	1,48	1,10 – 1,99	RX normal: hiperinsuflación bilateral, infiltrados perihiliares, arbol broncovascular marcado, atelectasias subsegmentarias o normal
Modelo predictivo (tras aerosol $SatO_2$ ≤95% y mejora escala clínica <2 puntos)				Predicción de RX alterada	9%	Se/Es	Se 16%	Es 90%	

Farah[27] 2002	140	U	CP						4/5(a,b,c,e); <1 año; atendidos en urgencias con 1er episodio de sibilantes; RX alterada: infiltrado o atelectasia; ninguna de las siguientes variables mostró capacidad predictiva significativa: fiebre, FC, tos, auscultación de roncus, auscultación asimétrica
Temperatura >38 °C				Predicción de RX alterada	17%*	CP+	1,7	0,9–3,3	
Frecuencia cardiaca >150 lpm				Predicción de RX alterada	17%*	CP+	0,9	0,6–1,4	
Frecuencia respiratoria >60 rpm				Predicción de RX alterada	17%*	CP+	4,4	2,7–7,2	
$SatO_2$ <95%				Predicción de RX alterada	17%*	CP+	2,6	1,4–4,6	
Rinorrea				Predicción de RX alterada	17%*	CP+	1,1	1,044–1,2	
García García[22] 2004	252	U	CP						4/5(a,b,c,e); <24 meses; atendidos en Urgencias por BA
RX tórax				Infiltrado o atelectasia		Prev	14,3%	10,1–18,5	Si Temperatura <38 °C y $SatO_2$ ≥94% la probabilidad de RX normal en el modelo es del 92% (PPos −8%)
RX tórax				Concordancia interobservador	14%*	K	0,64		El 30% de los pacientes con infiltrado-atelectasia, que hubieran sido dados de alta se decidió su ingreso tras ver la RX; no se evaluó el beneficio para el paciente
Temperatura >38 °C				Predicción de RX alterada	14%*	CP+	1,60	1,22–2,08	
						CP−	0,54	0,32–0,91	
$SatO_2$ <94%				Predicción de RX alterada	14%*	CP+	2,17	1,28–3,67	
						CP−	0,77	0,58–1,01	
Domingo[31] 2005	271	H	CR						2/5(a, c); <2 años; Ingresados BA (67% VRS+); Ppre RX alterada (infiltrado/atelectasia): 31,3%
Rx de tórax alterada				Ingreso >3 días vs. ≤3 días	73%	OR	3,4	1,7–6,8	
López Guinea[32] 2007	284	I	CR						2/5(a, c); <2 años; Ingresados en UCI por BA; Ppre RX alterada (condensación o atelectasia lobular): 55,2%
Atelectasia o condensación				Uso de antibióticos	25%	IA	75%	(p=0,0001)	
				Ventilación mecánica	13%	IA	34%	(p=0,0001)	
				Estancia en UCI	4,1	DM	1,9	(p=0,001)	
Schuh[28] 2007	265	U	CP						4/5 (a,b,c,e); 2–23 meses; Atendidos en urgencias por BA; Rx tórax: clasificada como BA simple, BA compleja o inconsistente con BA (condensación)
Temperatura ≥38 °C				Predicción RX alterada	7,1%*	CP+	1,23	0,71–2,15	
$SatO_2$<92%				Predicción RX alterada	7,1%*	CP+	4,05	1,66–9,84	

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 2 (*continuación*)

Prueba o parámetro evaluado/autor/año	n CE/CC	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
$SatO_2 \leq 92\%$ o RDAI ≥ 10				Predicción RX normal	93%*	OR	3,9	1,3 – 14,3	Cambio de prescripción antibiótica pre/pos RX tórax: 7/265 (2,6%) vs. 39/265 (14,7%); $p < 0,001$

A: ambulatorio; BA: bronquiolitis aguda; CC: casos y controles; CP: cohortes; CP+: cociente de probabilidades positivo; CP-: cociente de probabilidades negativo; CR: cohortes retrospectivo; D: diseño epidemiológico; DM: diferencia de medias; E: entorno asistencial; EE: estimador de efecto; Es: especificidad; FC: frecuencia cardíaca; H: hospital; IA: incidencia acumulada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRA: infección respiratoria aguda; K: kappa; n (CE/CC): tamaño muestral (cohorte expuesta o casos/cohorte control o controles); OR: odds ratio; ORa: OR ajustado; p: significación estadística; Ppre: probabilidad preprueba; Prev: prevalencia; RGC: riesgo grupo control; ROC: área bajo la curva operativa del receptor; RR: riesgo relativo; RX: radiografía; $SatO_2$: saturación de oxígeno; Se: sensibilidad; U: servicio de Urgencias; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VRS: virus respiratorio sincitial.
*Para algunos estudio riesgo de la muestra global.

resultados de dichos trabajos. La calidad de los estudios es media, siendo excepcional el empleo de técnicas de enmascaramiento y de ajuste multivariante[22,25,26]. Los estudios incluían pacientes menores de 2 años (salvo dos[26,33]), atendidos en urgencias o ingresados (solo uno estudió pacientes de UCI[32] y otro ambulatorios[34]), y tenían un tamaño muestral entre 48 – 692 (mediana 222). Los diagnósticos eran habitualmente BA, aunque en algunos sólo se detalló la presencia de infección por VRS[25, 30] o sibilantes, con o sin otros diagnósticos respiratorios[24,27,33].

Un estudio no incorporado a la tabla de evidencia ha evaluado la concordancia entre radiólogos en la interpretación de RX de tórax de pacientes menores de siete años con sospecha de neumonía[33]; este estudio incluía pacientes con BA.

Consistencia entre estudios

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

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

Estimación de sesgos

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

Precisión de las estimaciones

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

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación

Una revisión sistemática[4] encontró 17 estudios de pacientes con BA a los que se realizó a todas RX de tórax, pero en la

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

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

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

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

La capacidad predictiva de distintas variables o modelos clínicos ha sido evaluada en varios estudios[22–28]. Las variables consideradas han sido la fiebre, la existencia de crepitantes, la edad, el peso al nacimiento, los síntomas de rinitis, las frecuencias respiratoria y cardíaca, las retracciones torácicas y la $SatO_2$. La temperatura por encima de 38–38,4 °C y la $SatO_2$ por debajo de 92–95%, incrementan el riesgo de tener una RX alterada entre 2–4 veces; en algún trabajo se han mostrado riesgos incluso superiores. Otros parámetros como la presencia de crepitantes, retracciones torácicas y la ausencia de síntomas de rinitis han obtenido en algunos trabajos riesgos similares.

Globalmente, la validez predictiva de los modelos que incluyen algunas de estas variables resulta insuficiente ya que cuando sólo se consideran la presencia de infiltrados o atelectasias locales, apenas son sensibles (CP positivos por debajo de 5). Por otra parte, también resultan poco útiles para predecir la ausencia de alteraciones en la RX de tórax, ya que apenas reducen su probabilidad (CP negativos por encima de 0,5). Por ejemplo, se ha estimado que una temperatura $<38\,^{\circ}C$ y una $SatO_2 \geq 94\%$ reducen la probabilidad de encontrar alteraciones de un 14% a un 8%[22]. En todo caso, en ninguno de los estudios se ha evaluado el impacto sobre el paciente del uso de dichos modelos.

El hallazgo de alteraciones en la RX de tórax parece asociarse a ingreso hospitalario[26,29], estancia en UCI o indicación de ventilación mecánica[32], duración de los síntomas[24], mayor uso de antibióticos[32], mayor estancia hospitalaria[31,32] y menor $SatO_2$[26], pero no con riesgo de ingreso en UCI[30]. No obstante, la validez externa de estos hallazgos ofrece dudas, por la reducida magnitud de los riesgos observados y por los posibles sesgos relacionados con el mayor uso de RX de tórax en pacientes más graves o la influencia directa de los signos radiológicos en la decisión de ingreso[22] o prescripción de antibióticos[28], al margen de su significación clínica.

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

Un estudio no incorporado al anexo 1 (por no detallarse los resultados) ha comunicado una buena concordancia entre radiólogos en la interpretación de RX de tórax de pacientes menores de siete años con sospecha de neumonía[33] (Kappa de 0,70). Además encontraron una asociación entre hallazgo de virus en secreciones respiratorias y RX normales. Aunque el estudio incluía pacientes con BA, resulta arriesgado considerar estos resultados aplicables a la BA.

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

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

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia

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

Balance coste-beneficio-riesgo

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

Estimación del impacto de futuros estudios

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

Pulsioximetría

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

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

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

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

Volumen de la evidencia

Aunque existe abundante documentación en ECA y estudios observacionales sobre la distribución de la $SatO_2$ en pacientes con BA, es excepcional que este parámetro se haya evaluado de forma específica para conocer su validez, precisión y utilidad en la BA. En cuatro estudios de cohortes prospectivos, dos de cohortes retrospectivo y uno de casos y controles, se ha evaluado su capacidad predictiva para ingreso[29,35,36] (en pacientes atendidos en urgencias), prolongación de la estancia hospitalaria[37] o necesidades de oxígeno[38] (en pacientes ingresados) y su concordancia interobservador o con parámetros clínicos de gravedad[39]. En uno de los trabajos más recientes se analizó la utilidad de su medición rutinaria en el triaje inicial en urgencias y la validez de la predicción clínica de saturaciones bajas por personal de enfermería[40]. En la tabla 3 se resumen las características y principales resultados de dichos trabajos. La calidad de los trabajos es media-baja, con tamaños muestrales muy variados y sin la utilización de técnicas de enmascaramiento ni ajuste multivariante. Todas las muestras analizadas menos una[35] corresponden exclusivamente a pacientes menores de 2 años con BA.

Rubin et al, han evaluado si había correlación entre el tiempo hasta desaturación, tras retirada de oxígeno, y la duración de la oxigenoterapia o estancia hospitalaria[41].

Sung et al han analizado si existía correlación entre el flujo de oxígeno administrado con cánulas nasales y la fracción inspirada de oxígeno en carpa, para conseguir las mismas presiones transcutáneas de oxígeno[42].

Consistencia entre estudios

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

Estimación de sesgos

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

Precisión de las estimaciones

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

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación

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

Como es lógico, una $SatO_2 < 90\%$ al ingreso se asocia a mayores necesidades de oxígeno durante el ingreso[38]; sin embargo, esta información tiene escaso rendimiento clínico (sensibilidad y especificidad del 58 y 86%).

La $SatO_2$ presenta una buena concordancia interobservador (coeficiente de correlación 0,88), pero se correlaciona mal con los valores de escalas de síntomas o signos clínicos de gravedad[39]. Este hallazgo sugiere que ambos parámetros miden componentes diferentes de la BA.

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

Con respecto a la utilidad del uso sistemático de esta prueba en urgencias, se ha estimado que la medición rutinaria en el triaje en urgencias de la $SatO_2$ reduce en 50 min la estancia en urgencias sin modificar el riesgo de ingreso[40]. En el mismo estudio, observaron que la predicción de hipoxia por parte del personal de enfermería tenía una limitada validez predictiva de encontrar $SatO_2 < 93\%$ (sensibilidad y especificidad del 74 y 44%).

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

Prueba o parámetro evaluado/autor/año	n CE/CC	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Rosen[35] 1989	1.101	U	CP						3/5 (a,c,d); <18 años; atendidos en Urgencias por enfermedad respiratoria con sibilantes (BA, bronquitis, asma, etc.)
$SatO_2$ <95%				Riesgo de ingreso	11%*	Se/Es	Se 66,4	Es 71,3	
$SatO_2$ <90%				Riesgo de ingreso	11%*	Se/Es	Se 25,9	Es 97,9	
Mulholland[38] 1990	60	H	CP						3/5 (a,c,d); <15 meses; ingresados por BA
$SatO_2$ <90%				FiO_2 máxima >40%	12%	OR	8,87	2,11–37,23	No hay patrón de referencia; prueba evaluada interfiere en el efecto
				FiO_2 máxima >40%	12%	Se/Es	Se 58%	Es 86%	
Shaw[29] 1991	213	U	CP						3/5 (a,c,e); <13 meses; atendidos en Urgencias por BA; enfermedad grave según escala Wood-Downes, Yale y evolución (no especificado pero coincide con ingreso)
$SatO_2$ <95%				Enfermedad grave (ingreso)	35%*	RR	3,28	2,42–4,43	
				Enfermedad grave (ingreso)	35%*	Se/Es	Se 32%	Es 98%	
Wang[39] 1992	56	H	CP						1/5 (c); <2 años; ingresados por BA (43), neumonía (2) o enfermedad cardiaca o pulmonar (11); mala correlación con escala
$SatO_2$				Concordancia interobservadores		ρ	0,88		
				Correlación con escala clínica		ρ	−0,04		Escala clínica propia
Roback[36] 1997	57/124	U	CC						3/5 (a,b,d); <1 año; atendidos en urgencias por BA dados de alta; casos: ingreso tras alta en <96 h; controles: no ingresan tras alta
$SatO_2$ en 1ª visita				Riesgo ingreso en <96 h	98%	DM	−0,4	(p=0,29)	
Schroeder[37] 2004	62	H	CR						2/5(c,d); <2 años; ingresados por BA; retraso del alta por resultados de la $SatO_2$, permitida por otros parámetros (criterio subjetivo; K=0,75)
Monitorización de $SatO_2$				Prolongación de ingreso		IA	26%	15–37	
				Prolongación de ingreso (días)		X	1,6	1,1–2	

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 3 (*continuación*)

Prueba o parámetro evaluado/autor/año	n CE/CC	E	D	Medida de efecto	RGC*	EE	Efecto	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Choi[40] 2006	248	U	CR						3/5(a,c,d); media de edad 8 meses; atendidos en urgencias por BA; cohorte expuesta tras instaurar la $SatO_2$ en el triage; cohorte control: antes de instraurarla
$SatO_2$ en el triage	89/159			Estancia en Urgencias (min)	299	DM	−50	(p=0,033)	
				Riesgo de ingreso	18%	IA	20%	ns	
Predicción hipoxia (enfermería)				$SatO_2$ <93%	38%*	Se/Es	Se 74%	Es 44%	

BA: bronquiolitis aguda; CC: casos y controles; CP: cohortes; CR: cohortes retrospectivo; E: entorno asistencial; EE: estimador de efecto; Es: especificidad; D: diseño epidemiológico; DM: diferencia de medias; FiO_2: fracción inspirada de oxígeno; H: hospital; IA: incidencia acumulada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; K: kappa; n(CE/CC): tamaño muestral (cohorte expuesta o casos/cohorte control o controles); OR: odds ratio; p: significación estadística; RGC: riesgo grupo control; RR: riesgo relativo; $SatO_2$: saturación de oxígeno; Se: sensibilidad; U: servicio de Urgencias; X: media; ρ: coeficiente de correlación.
*Para algunos estudio riesgo de la muestra global

Rubin et al no encontraron correlación entre el tiempo hasta desaturación por debajo de 90%, en una prueba de retirada de oxígeno, y la duración de la oxigenoterapia o estancia hospitalaria[41]; en este estudio se observó, además, que existía un retraso en la suspensión de la oxigenoterapia, tras la comprobación de que el paciente no la necesitaba para mantener la saturación, de entre 25 – 35 h.

Sung et al no encontraron correlación entre el flujo de oxígeno administrado con cánulas nasales y la fracción inspirada de oxígeno en carpa, para conseguir las mismas presiones transcutáneas de oxígeno[42].

Grado de relación con la pregunta clínica

La evidencia sobre el papel de la $SatO_2$, como medición objetiva del compromiso respiratorio en pacientes con BA, puede ser considerada de tipo indirecto, tanto por el tipo de diseño de los estudios como por las limitaciones metodológicas de los mismos.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia

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

Balance riesgo-beneficio-coste

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

Estimación del impacto de futuros estudios

Existen dudas sobre la utilidad del empleo rutinario de la pulsioximetría, y, especialmente, sobre los puntos de corte a considerar en la toma de decisiones clínicas. Para resolver estas dudas convendría realizar EC o estudios de cohortes que evaluaran la eficacia de un protocolo de interpretación de la $SatO_2$, utilizando medidas de interés clínico relacionadas con el paciente.

Pruebas de cribado de infección bacteriana

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

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

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

Volumen de la evidencia

Una revisión sistemática[4] analiza 10 estudios que incluyeron hemograma en todos los pacientes con BA, pero sin aportar información agrupada de interés.

Ocho estudios de cohortes retrospectivos, dos de cohortes prospectivos y dos estudios transversales han analizado el riesgo de infección bacteriana asociada en pacientes con síntomas de BA[43–52], la capacidad predictiva de variables clínicas[52] y parámetros analíticos[53] y la utilidad de los cultivos bacterianos en estos pacientes[44,54]. El escenario clínico más estudiado ha sido el del lactante menor de tres meses con fiebre, en el que se asume un mayor riesgo de bacteriemia oculta o infección bacteriana asociada. Se ha explorado si en estos niños, la presencia de síntomas o signos de BA o la identificación de VRS, serían predictores válidos de bajo riesgo de infección bacteriana[43,47,48,51]. En la tabla 4 se resumen las características y principales resultados de dichos trabajos. La calidad de los estudios es media, sin utilización de técnicas de enmascaramiento y sólo en unos pocos estudios ajuste multivariante[44,48,54]. Los tamaños muestrales son amplios, aunque el número de eventos de interés puede ser reducido, dado el bajo riesgo de los mismos. En seis estudios los pacientes son menores de 3 meses y sólo uno incluye mayores de 2 años, atendidos a nivel hospitalario (8 en hospitalización, tres en urgencias y uno en cuidados intensivos). Los diagnósticos considerados han sido BA, menos en cinco trabajos que eran infecciones por VRS.

En un estudio no incluido en el anexo 1, se ha valorado la validez de la procalcitonina, proteína C reactiva y el recuento leucocitario para distinguir infección bacteriana y viral, en una muestra de niños con infección respiratoria baja, no representativa de los pacientes con BA[55]. Otro estudio ha valorado la validez de procalcitonina, proteína C reactiva y el recuento leucocitario para diferenciar entre BA con VRS positivo y negativo[56].

Consistencia entre estudios

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

Estimación de sesgos

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

Precisión de las estimaciones

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

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación

El riesgo de infección bacteriana asociada en pacientes con síntomas de BA es en general bajo[43–52]. Para el conjunto de infecciones bacterianas, bacteriemias, meningitis e infecciones del tracto urinario (ITU), se sitúa en una mediana de 2,4% (intervalo: 1,1 – 6,5%), a expensas fundamentalmente de ITU. Para las bacteriemias la mediana es del 0% (intervalo: 0 – 0,7%), mientras que para las ITU del 2% (intervalo 0,6 – 6,5%). Las diferencias encontradas podrían deberse a las diferentes edades de los pacientes y sobre todo a la heterogénea indicación de la realización de cultivos entre estudios. No obstante, no está claro el significado clínico de algunas de esas infecciones, a pesar de que los criterios de interpretación de urocultivos suelen ser correctos (orinas obtenidas mediante cateterismo).

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

Sólo en tres estudios se han encontrado variables o parámetros clínicos asociados a infección bacteriana, fundamentalmente ITU: la presencia de fiebre[54], una edad $\leq$ a 28 días[52] y la existencia de leucocitosis o leucopenia en el hemograma[53], aunque los indicadores de validez no sugieren que estas variables ofrezcan predicciones clínicamente útiles. Es previsible que otros marcadores de infección, como la proteína C reactiva o la procalcitonina, pudieran mejorar el rendimiento del hemograma, pero no disponemos de información suficiente en el marco de la BA.

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

Se ha valorado la validez de la procalcitonina, proteína C reactiva y el recuento leucocitario para distinguir infección bacteriana y viral en una muestra de niños con infección respiratoria baja, no representativa de los pacientes con BA[55]. Los puntos de corte de 2 ng/ml para procalcitonina y 65 mg/l para la proteína C reactiva mostraron sensibilidades del 68,6 – 79,1% y especificidades del 79,4 – 67,1%, respectivamente.

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

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

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

Tabla 4 (*continuación*)

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

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

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

En un pequeño estudio con pacientes ingresados por BA se encontró que los resultados de la procalcitonina, la proteína C reactiva y el recuento leucocitario no permitían diferenciar los casos con o sin VRS[56], tan sólo se observó mayor presencia de neutrófilos inmaduros en las BA por VRS (33% vs. 0%). En este estudio tenían valores elevados de proteína C reactiva y procalcitonina un 31% y 4% de los casos, respectivamente, sin evidenciarse en ninguno de ellos infección bacteriana asociada.

Grado de relación con la pregunta clínica

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

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia

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

Balance riesgo-beneficio-coste

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

Estimación del impacto de futuros estudios

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

Financiación

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

Documentalistas

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

Conflictos de intereses

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografía

1. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo de Revisión y Panel de Expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto aBREVIADo. Recomendaciones de la Conferencia de Consenso sobre Bronquiolitis aguda. An Pediatr (Barc). 2010;72(3): 221.e1–221.e33.
2. Henrickson KJ, Hall CB. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(11 Suppl):S36–40.
3. Henrickson KJ. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:S6–10.
4. 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.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

5. Antona MS, Arana JI, Aritmendi MC, Bertó J, Climent Riera V, Gómez Campderá JA, et al. Bronquiolitis en la infancia. Revisión de 90 casos. Acta Pediatr Esp. 2000;58:513–8.
6. Dayan P, Ahmad F, Urtecho J, Novick M, Dixon P, Levine D, et al. Test characteristics of the respiratory syncytial virus enzyme-linked immunoabsorbent assay in febrile infants <or=60 days of age. Clin Pediatr (Phila). 2002;41:415–8.
7. Ong GM, Wyatt DE, O'Neill HJ, McCaughey C, Coyle PV. A comparison of nested polymerase chain reaction and immunofluorescence for the diagnosis of respiratory infections in children with bronchiolitis, and the implications for a cohorting strategy. J Hosp Infect. 2001;49:122–8.
8. Schauer U, Ihorst G, Rohwedder A, Petersen G, Berner R, Frank HD, et al. Evaluation of respiratory syncytial virus detection by rapid antigen tests in childhood. Klin Padiatr. 2007;219:212–6.
9. Ahluwalia G, Embree J, McNicol P, Law B, Hammond GW. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol. 1987;25(5):763–7.
10. Macfarlane P, Denham J, Assous J, Hughes C. RSV testing in bronchiolitis: which nasal sampling method is best? Arch Dis Child. 2005;90:634–5.
11. Chan KH, Peiris JS, Lim W, Nicholls JM, Chiu SS. Comparison of nasopharyngeal flocked swabs and aspirates for rapid diagnosis of respiratory viruses in children. J Clin Virol. 2008;42:65–9.
12. Jonathan N. Diagnostic utility of BINAX NOW RSV–an evaluation of the diagnostic performance of BINAX NOW RSV in comparison with cell culture and direct immunofluorescence. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2006;5:13.
13. Lipson SM, Popiolek D, Hu QZ, Falk LH, Bornfreund M, Krilov LR. Efficacy of Directigen RSV testing in patient management following admission from a paediatric emergency department. J Hosp Infect. 1999;41:323–9.
14. Slinger R, Milk R, Gaboury I, Diaz-Mitoma F. Evaluation of the QuickLab RSV test, a new rapid lateral-flow immunoassay for detection of respiratory syncytial virus antigen. J Clin Microbiol. 2004;42:3731–3.
15. Aslanzadeh J, Zheng X, Li H, Tetreault J, Ratkiewicz I, Meng S, et al. Prospective evaluation of rapid antigen tests for diagnosis of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infections. J Clin Microbiol. 2008;46:1682–5.
16. Pérez-Ruiz M, Fernández-Roldán C, Navarro-Martí JM, Rosa-Fraile M. Evaluación preliminar de nuevos métodos de detección de antígeno para el diagnóstico rápido de virus respiratorio sincitial. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21: 599–604.
17. Zheng X, Quianzon S, Mu Y, Katz BZ. Comparison of two new rapid antigen detection assays for respiratory syncytial virus with another assay and shell vial culture. J Clin Virol. 2004;31:130–3.
18. Shetty AK, Treynor E, Hill DW, Gutierrez KM, Warford A, Baron EJ. Comparison of conventional viral cultures with direct fluorescent antibody stains for diagnosis of community-acquired respiratory virus infections in hospitalized children. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:789–94.
19. Mackie PL, McCormick EM, Williams C. Evaluation of Binax NOW RSV as an acute point-of-care screening test in a paediatric accident and emergency unit. Commun Dis Public Health. 2004;7:328–30.
20. Gregson D, Lloyd T, Buchan S, Church D. Comparison of the RSV respi-strip with direct fluorescent-antigen detection for diagnosis of respiratory syncytial virus infection in pediatric patients. J Clin Microbiol. 2005;43:5782–3.
21. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. J Paediatr Child Health. 1990;26:209–11.
22. García García M, Calvo Rey C, Quevedo Teruel S, Martínez Pérez M, Sánchez Ortega F, Martín del Valle F, et al. Radiografía de tórax en la bronquiolitis: ¿es siempre necesaria?An Pediatr (Barc) 2004;61 219–219.
23. El-Radhi AS, Barry W, Patel S. Association of fever and severe clinical course in bronchiolitis. Arch Dis Child. 1999;81:231–4.
24. Mahabee-Gittens EM, Bachman DT, Shapiro ED, Dowd MD. Clin Pediatr (Phila). 1999;38:395–9.
25. Kneyber MC, Moons KG, de Groot R, Moll HA. Predictors of a normal chest X-ray in respiratory syncytial virus infection. Pediatr Pulmonol. 2001;31:277–83.
26. Walsh-Kelly CM, Hennes HM. Do clinical variables predict pathologic radiographs in the first episode of wheezing? Pediatr Emerg Care. 2002;18:8–11.
27. Farah MM, Padgett LB, McLario DJ, Sullivan KM, Simon HK. First-time wheezing in infants during respiratory syncytial virus season: chest radiograph findings. Pediatr Emerg Care. 2002;18:333–6.
28. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. J Pediatr. 2007;150:429–33.
29. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. Am J Dis Child. 1991;145:151–5.
30. Brooks AM, McBride JT, McConnochie KM, Aviram M, Long C, Hall CB. Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. Pediatrics. 1999;104(3 Pt 1):463–7.
31. Domingo A, Trench V, Fasheh W, Quintillá J, Caritg J, Luaces C. Bronquiolitis: factores predictivos de la duración del ingreso hospitalario. Pediatr Cat. 2005;65:77–81.
32. Lopez Guinea A, Casado Flores J, 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.
33. Friis B, Eiken M, Hornsleth A, Jensen A. Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. Correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings. Acta Paediatr Scand. 1990;79:219–25.
34. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154:997–1000.
35. Rosen LM, Yamamoto LG, Wiebe RA. Pulse oximetry to identify a high-risk group of children with wheezing. Am J Emerg Med. 1989;7:567–70.
36. Roback MG, Baskin MN. Failure of oxygen saturation and clinical assessment to predict which patients with bronchiolitis discharged from the emergency department will return requiring admission. Pediatr Emerg Care. 1997;13:9–11.
37. Schroeder AR, Marmor AK, Pantell RH, Newman TB. Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay in bronchiolitis hospitalizations. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:527–30.
38. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. Lancet. 1990;335:1259–61.
39. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. Am Rev Respir Dis. 1992;145:106–9.
40. Choi J, Claudius I. Decrease in emergency department length of stay as a result of triage pulse oximetry. Pediatr Emerg Care. 2006;22:412–4.
41. Rubin FM, Fischer GB. Clinical and transcutaneous oxygen saturation characteristics in hospitalized infants with acute viral bronchiolitis. J Pediatr (Rio J). 2003;79:435–42.
42. Sung V, Massie J, Hochmann MA, Carlin JB, Jamsen 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.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

43. Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac Jr. MO, McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997;151:1207–14.
44. Antonow JA, Hansen K, McKinstry CA, Byington CL. Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 1998;17:231–6.
45. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156:322–4.
46. Meléndez E, Harper MB. Utility of sepsis evaluation in infants 90 days of age or younger with fever and clinical bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:1053–6.
47. Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. Pediatrics. 2003;112:282–4.
48. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. Pediatrics. 2004;113: 1728–34.
49. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 912 infants and children hospitalized for treatment of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:267–9.
50. Randolph AG, Reder L, Englund JA. Risk of bacterial infection in previously healthy respiratory syncytial virus-infected young children admitted to the intensive care unit. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:990–4.
51. Bilavsky E, Shouval DS, Yarden-Bilavsky H, Fisch N, Ashkenazi S, Amir J. A Prospective Study of the Risk for Serious Bacterial Infections in Hospitalized Febrile Infants with or without Bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2008.
52. Rovira Girabal N, Ricart Campos S, Curcoy Barcenilla AI, Trenchs Sainz De La Maza V, Luaces Cubells C. Febrile bronchiolitis. Coexistence with urinary infection in infants under 3 months of age. Revista Espanola de Pediatria. 2008;64:136–9.
53. Purcell K, Fergie J. Lack of usefulness of an abnormal white blood cell count for predicting a concurrent serious bacterial infection in infants and young children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:311–5.
54. Oray-Schrom P, Phoenix C, St Martin D, Amoateng-Adjepong Y. Sepsis workup in febrile infants 0 – 90 days of age with respiratory syncytial virus infection. Pediatr Emerg Care. 2003;19:314–9.
55. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:963–8.
56. Resch B, Gusenleitner W, Muller W. Procalcitonin, interleukin-6, C-reactive protein and leukocyte counts in infants with bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:475–6.
57. Waner JL, Whitehurst NJ, Todd SJ, Shalaby H, Wall LV. Comparison of directigen RSV with viral isolation and direct immunofluorescence for the identification of respiratory syncytial virus. J Clin Microbiol. 1990;28:480–3.
58. Chattopadhya D, Chatterjee R, Anand VK, Kumari S, Patwari AK. Lower respiratory tract infection in hospitalized children due to respiratory syncytial (RS) virus during a suspected epidemic period of RS virus in Delhi. J Trop Pediatr. 1992;38:68–73.
59. Mackie PL, Joannidis PA, Beattie J. Evaluation of an acute point-of-care system screening for respiratory syncytial virus infection. J Hosp Infect. 2001;48:66–71.
60. Reina J, Gonzalez Gardenas M, Ruiz de Gopegui E, Padilla E, Ballesteros F, Mari M, et al. Prospective evaluation of a dot-blot enzyme immunoassay (Directigen RSV) for the antigenic detection of respiratory syncytial virus from nasopharyngeal aspirates of paediatric patients. Clin Microbiol Infect. 2004;10:967–71.
61. Grondahl B, Puppe W, Weigl J, Schmitt HJ. Comparison of the BD Directigen Flu A+B Kit and the Abbott TestPack RSV with a multiplex RT-PCR ELISA for rapid detection of influenza viruses and respiratory syncytial virus. Clin Microbiol Infect. 2005;11: 848–50.
62. Goodrich JS, Miller MB. Comparison of Cepheid's analyte-specific reagents with BD directigen for detection of respiratory syncytial virus. J Clin Microbiol. 2007;45:604–6.
63. Mokkapati VK, Sam Niedbala R, Kardos K, Perez RJ, Guo M, Tanke HJ, et al. Evaluation of UPlink-RSV: prototype rapid antigen test for detection of respiratory syncytial virus infection. Ann N Y Acad Sci. 2007;1098:476–85.
64. Tillmann RL, Simon A, Muller A, Schildgen O. Sensitive commercial NASBA assay for the detection of respiratory syncytial virus in clinical specimen. PLoS ONE. 2007;2.
65. Myers C, Wagner N, Kaiser L, Posfay-Barbe K, Gervaix A. Use of the rapid antigenic test to determine the duration of isolation in infants hospitalized for respiratory syncytial virus infections. Clinical Pediatrics. 2008;47:493–5.
66. Wyder-Westh C, Duppenthaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Aebi C. Evaluation of two rapid detection assays for identification of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions of young children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003;22:774–5.
67. Aldous WK, Gerber K, Taggart EW, Thomas J, Tidwell D, Daly JA. A comparison of Binax NOW to viral culture and direct fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004;49:265–8.
68. Aldous WK, Gerber K, Taggart EW, Rupp J, Wintch J, Daly JA. A comparison of Thermo Electron RSV OIA to viral culture and direct fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus. J Clin Virol. 2005;32:224–8.
69. Cruz AT, Cazacu AC, Greer JM, Demmler GJ. Performance of a rapid assay (Binax NOW) for detection of respiratory syncytial virus at a children's hospital over a 3-year period. J Clin Microbiol. 2007;45:1993–5.
70. Selvarangan R, Abel D, Hamilton M. Comparison of BD Directigen EZ RSV and Binax NOW RSV tests for rapid detection of respiratory syncytial virus from nasopharyngeal aspirates in a pediatric population. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;62:157–61.
71. Kuypers J, Wright N, Morrow R. Evaluation of quantitative and type-specific real-time RT-PCR assays for detection of respiratory syncytial virus in respiratory specimens from children. J Clin Virol. 2004;31:123–9.
72. Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, Huang ML, Cent A, Corey L, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. J Clin Microbiol. 2006;44:2382–8.
73. Reis AD, Fink MC, Machado CM, Paz Jde Jr. P, Oliveira RR, Tateno AF, et al. Comparison of direct immunofluorescence, conventional cell culture and polymerase chain reaction techniques for detecting respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates from infants. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2008;50:37–40.
74. Eugene-Ruellan G, Freymuth F, Bahloul C, Badrane H, Vabret A, Tordo N. Detection of respiratory syncytial virus A and B and parainfluenzavirus 3 sequences in respiratory tracts of infants by a single PCR with primers targeted to the L-polymerase gene and differential hybridization. J Clin Microbiol. 1998;36: 796–801.
75. Kotaniemi-Syrjanen A, Laatikainen A, Waris M, Reijonen TM, Vainionpaa R, Korppi M. Respiratory syncytial virus infection in children hospitalized for wheezing: virus-specific studies from infancy to preschool years. Acta Paediatr. 2005;94:159–65.