

Estudio multicéntrico prospectivo de la bronquiolitis: predicción de las altas seguras desde el Servicio de Urgencias

Jonathan M. Mansbach, MD^a, Sunday Clark, MPH, ScD^b, Norman C. Christopher, MD^c, Frank LoVecchio, DO^d, Sarah Kunz, BS^b, Uchechi Acholonu, BS^b, y Carlos A. Camargo, Jr, MD, DrPH^b

OBJETIVO: La bronquiolitis es la principal causa de hospitalización de los lactantes. Nuestro objetivo fue identificar los factores asociados con un alta segura al domicilio desde el Servicio de Urgencias (SU).

MÉTODOS: Realizamos un estudio prospectivo de cohorte durante dos estaciones de bronquiolitis consecutivas, entre 2004 y 2006. Treinta SU de Estados Unidos aportaron datos. Todos los pacientes tenían < 2 años de edad y un diagnóstico final de su asistencia en el SU de bronquiolitis. Mediante la regresión logística multivariada, se desarrolló un modelo de bajo riesgo en una mitad aleatoria de los datos, que fue validado en la otra mitad.

RESULTADOS: De los 1.456 pacientes incluidos, 837 (57%; IC 95% 55-60%) fueron dados de alta a su domicilio desde el SU. Los factores que predijeron un alta segura al domicilio fueron: edad $\geq$ 2 meses, ausencia de antecedente de intubación, historia de eczema, frecuencia respiratoria específica de la edad (< 45 para 0-1,9 meses, < 43 para 2-5,9 meses o < 40 para 6-23,9 meses), tiraje leve o ausente, saturación inicial de O₂ $\geq$ 94%, menos tratamientos con albuterol o adrenalina en la 1.^a hora e ingestión oral adecuada. La importancia de cada factor varía ligeramente con la edad, pero el modelo exhaustivo (desarrollado y validado en todos los niños < 2 años de edad) rindió un área bajo la curva ROC de 0,81, con buen ajuste de los datos (Hosmer-Lemeshow [8 gl], 3,93; p = 0,86).

CONCLUSIONES: Este gran estudio multicéntrico de los niños que acudieron al SU con bronquiolitis identificó varios factores asociados con el alta segura, incluyendo límites de frecuencia respiratoria y de saturación de oxígeno. Aunque el modelo de bajo riesgo necesita mayor estudio, creemos que ayudará a los clínicos a evaluar a los niños con bronquiolitis y puede ayudar a disminuir algunas hospitalizaciones innecesarias.

La bronquiolitis es la primera causa de hospitalización de lactantes^{1,2} y la tasa de hospitalización aumentó en 2,4 veces entre 1980 y 1996¹. Cuando los niños con bronquiolitis ingresan en el hospital no es para recibir tratamientos específicos, sino para ofrecer cuidados de apoyo y para controlar la función respiratoria³. Aunque la mayoría de los niños con bronquiolitis tendrá un curso leve, algunos tendrán resultados graves e ingresarán en una unidad de cuidados intensivos (UCI), serán intubados o fallecerán⁴⁻⁷. Uno de los papeles clave para los clínicos es distinguir a los niños que necesitan ser hospitalizados para cuidados de apoyo de los que pueden ser dados de alta con seguridad a su domicilio.

La decisión sobre el destino de algunos pacientes es clara, pero la variabilidad del destino y los cuidados de los niños con bronquiolitis^{8,9} demuestra la dificultad y la incertidumbre de determinar el grado oportuno de cuidados de apoyo. Las tasas de ingreso de los lactantes con bronquiolitis son significativamente distintas entre los SU pediátricos y generales¹⁰ e incluso entre los médicos asistenciales de los SU pediátricos¹¹. Además, un estudio demuestra que el umbral para el ingreso en la UCI pediátrica y para la intubación varió en gran medida entre 10 hospitales⁵.

Los investigadores han analizado los datos clínicos, de la historia y de laboratorio, de los niños con infección de las vías respiratorias bajas por el virus respiratorio sincitial (VRS) para comprender el efecto relativo de estas variables sobre la gravedad de la enfermedad del niño^{4,12}, el riesgo mensual de hospitalización¹³ o las muertes asociadas con la bronquiolitis^{6,7}. Estos estudios ofrecieron a los clínicos algunos datos que ayudan a determinar qué niños con bronquiolitis tendrán un resultado grave. Sin embargo, los niños con bronquiolitis de intensidad leve a moderada pueden ingresar en el hospital para observación, porque los clínicos son reacios a

^aDepartment of Medicine, Children's Hospital Boston, y ^bDepartment of Emergency Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^cDepartment of Medicine, Akron Children's Hospital, Akron, Ohio, Estados Unidos; ^dDepartment of Emergency Medicine, Maricopa Medical Center, Phoenix, Arizona, Estados Unidos.

Conflicto de intereses: El Dr. Mansbach ha recibido becas de Astra Zeneca y Merck, y MedImmune. El Dr. Camargo ha recibido becas de Astra Zeneca, Merck, GlaxoSmithKline, y MedImmune.

Correspondencia: Jonathan M. Mansbach, MD, Children's Hospital Boston, Main Clinical Building 9 South, 9157, Boston, MA 02115, Estados Unidos.

Correo electrónico: jonathan.mansbach@childrens.harvard.edu

dar de alta a su domicilio a niños que pudieran padecer un deterioro clínico imprevisto.

Pocos estudios han investigado las normas de predicción del extremo de bajo riesgo del espectro de la gravedad de la bronquiolitis: los factores de predicción de un alta segura al domicilio o los de predicción de hospitalizaciones innecesarias (p. ej., los lactantes ingresados que al final no necesitaron una asistencia hospitalaria). Un estudio monocéntrico clasificó a los niños con bronquiolitis que acudieron a un SU en leves o graves¹⁴, pero no abordó específicamente las altas seguras a domicilio. Sin embargo, si los niños de escaso riesgo pudieran eludir con seguridad las hospitalizaciones innecesarias, estos niños evitarían el riesgo de los errores médicos¹⁵, el exponerse a otras enfermedades infecciosas en el hospital y la exposición innecesaria de otros niños hospitalizados a sus patógenos respiratorios^{16,17}. Las decisiones de alta basadas en pruebas también podrían aminorar los más de 500 millones de dólares anuales que actualmente se gastan en la hospitalización por bronquiolitis¹⁸.

Por lo tanto, realizamos un estudio multicéntrico, prospectivo, de observación, de casi 1.500 niños de < 2 años de edad que acudieron a un SU con bronquiolitis. Nuestro objetivo fue identificar los factores asociados con el alta segura a domicilio desde el SU y luego desarrollar un modelo exhaustivo de bajo riesgo para los niños con bronquiolitis.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Realizamos un estudio prospectivo de cohorte durante las estaciones invernales de 2004-2006, integrado en la Multicenter Airway Research Collaboration (MARC). MARC es una división de la Emergency Medicine Network (www.emnet-usa.org). Mediante un protocolo estándar, los investigadores de 30 SU de 14 estados norteamericanos ofrecieron una cobertura de 18 a 24 h diarias durante una mediana de dos semanas entre diciembre y marzo para coincidir con un gran número de visitas por bronquiolitis. Todos los pacientes fueron tratados a discreción del médico asistencial. Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de bronquiolitis por el médico asistencial, edad < 2 años y capacidad del padre o tutor para otorgar el consentimiento informado. Como define la American Academy of Pediatrics (AAP) en su informe de 2006, los niños con bronquiolitis tienen típicamente "rinitis, taquipnea, sibilancias, tos, estertores, empleo de los músculos accesorios, aleteo nasal, o una combinación de ellos"³. Aplicamos (retrospectivamente) la definición de la AAP a los niños de esta cohorte, y el 98 por ciento satisfizo esta definición. El único criterio de exclusión fue la inclusión previa. El Comité de Ética de los 30 hospitales participantes aprobó el estudio, y se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes.

Recogida de datos

La entrevista en el SU evaluó las características demográficas de los pacientes, la historia clínica y ambiental, y los detalles de su enfermedad aguda (incluyendo los medicamentos utilizados durante la semana precedente a la visita al SU) y la duración de los síntomas. La mediana de los ingresos económicos del domicilio se estimó mediante el código postal del domicilio de los pacientes¹⁹. Los niños se consideraron prematuros si habían nacido con < 35 semanas de gestación. La revisión de los registros del SU ofreció datos clínicos: la frecuencia respiratoria desde la selección, la valoración clínica del grado de tiraje (agrupado para el análisis en ausente/leve frente a moderado/intenso), la saturación de O₂, el tratamiento y el destino. Los datos de seguimiento acerca de la recidiva se tomaron mediante entrevista te-

lefónica dos semanas después de la visita al SU. A efectos del actual análisis, el resultado de interés fue el alta al domicilio tras una visita al SU para bronquiolitis. El episodio recidivante fue definido como la visita urgente a un SU o una consulta por empeoramiento de la bronquiolitis durante las dos semanas del período de seguimiento. Para examinar la reproducibilidad de la clasificación de la recidiva, dos autores (JMM y CAC) revisaron, de forma independiente, los datos de las dos semanas de seguimiento de 100 casos seleccionados al azar ($\kappa = 0,98$).

Todos los impresos fueron revisados por los investigadores principales de centro (médicos) antes de su remisión al EMNet Coordinating Center en Boston. En el Coordinating Center, los datos volvieron a ser revisados por personal entrenado y se sometieron a doble entrada.

Análisis estadístico

Todos los análisis fueron realizados con STATA 9.0 (Stata-Corp, College Station, TX). Los datos se presentaron como proporciones (con intervalos de confianza [IC] del 95%), medias (con desviación estándar [DE]) o medianas (con rango intercuartil [RIC]). La asociación de los factores se examinó mediante pruebas de χ^2 , pruebas t de Student y pruebas de rango de Kruskal-Wallis, según fuera oportuno. Todos los valores de p fueron bilaterales, y se consideró significativo $p < 0,05$.

La regresión logística multivariada se utilizó para evaluar la asociación entre los candidatos a factor de predicción y la decisión del alta. Los 1.456 pacientes incluidos fueron asignados aleatoriamente a uno de dos conjuntos de datos, un conjunto de datos de derivación y otro de validación. Los factores asociados con el alta en el análisis univariado fueron evaluados para su inclusión en el modelo multivariado si se asociaron con el resultado con $p < 0,20$. Los siguientes factores también fueron incluidos por su posible significado clínico: sexo, raza, antecedente de asma en los padres, visita al SU durante la semana anterior a la visita índice al SU y duración de los síntomas. Las variables continuas fueron evaluadas respecto a la linealidad. Los factores que no mostraron una relación lineal con el destino tras el SU fueron valorados de nuevo en quintiles para determinar si el factor debía ser clasificado. Según este proceso, la saturación de oxígeno se dividió en 94 cuando fue incluida en el modelo multivariado. Los valores normales, específicos para la edad, de la frecuencia respiratoria fueron los siguientes: 0-1,9 meses de edad, 45 respiraciones/min; edad 2-5,9 meses, 43 respiraciones/min, y 6-23,9 meses de edad, 40 respiraciones/min²⁰⁻²². Al evaluar la saturación de oxígeno en el modelo multivariado se examinó tanto la mínima saturación de oxígeno como la saturación de oxígeno en la selección, que tuvieron un valor de predicción similar para el destino tras el SU (datos no ofrecidos). Los trastornos médicos concomitantes, haber nacido prematuro y tener antecedentes de eccema fueron evaluados respecto a las interacciones en el modelo final. La creación de variables simuladas en las respuestas omitidas, y su inclusión en el modelo multivariado para incluir a los niños con datos completos y a los que tenían falta de datos rindió resultados similares, de forma que presentamos el modelo basado en los niños con datos completos. Los resultados se presentan como razón de posibilidades (OR) con intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Finalmente, realizamos tres análisis de sensibilidad para abordar las ambigüedades en la definición clínica de bronquiolitis: 1) restringir la muestra al 98% de los niños que cumplieron la definición de la AAP³; 2) restringir la muestra al 82% de los niños de < 1 año de edad, y 3) restringir la muestra al 92% de los niños sin diagnóstico anterior de enfermedad reactiva de las vías respiratorias (ERVR). Estos análisis excluyeron a 33, 269 y 120 niños, respectivamente. El modelo final no difirió prácticamente de los resultados globales del estudio en ninguno de estos tres subgrupos clínicos (datos no ofrecidos).

RESULTADOS

Grupo de estudio

De los 2.129 niños elegibles que acudieron al SU con bronquiolitis fueron incluidos 1.459 (68%). De los niños

elegibles no incluidos en el estudio, el 89% fue omitido por el personal del centro y el 11% por otras razones, incluyendo el rechazo a la participación. Dos pacientes que se marcharon del hospital en contra del consejo médico y uno en el que no constó el destino en el registro del SU ni en los datos administrativos fueron excluidos del análisis. De los 1.456 pacientes analizados, 837 (57%; IC 95%, 55-60%) fueron dados de alta a su domicilio. Los 619 niños restantes fueron ingresados en una unidad de observación ($n = 96$; 7%), una planta normal ($n = 479$; 33%) o una UCI ($n = 44$; 3%).

Incluidos frente a no incluidos

Los niños incluidos y no incluidos fueron similares con respecto a los factores demográficos, sin diferencias significativas respecto a la edad, el sexo o la raza/etnia (todos ellos $p > 0,10$). Los niños incluidos tuvieron más probabilidades de tener una historia de sibilancias (30% frente a 23%; $p = 0,001$) y el antecedente de eccema (18% frente a 5%; $p < 0,001$) y también tuvieron una frecuencia respiratoria media inicial ligeramente inferior (47 frente a 45; $p = 0,002$). Aunque los niños incluidos tuvieron más probabilidades de ser incluidos (43% frente a 28%; $p < 0,001$), no difirieron respecto a los niños no incluidos con respecto a otros factores de la historia clínica, la presentación al SU o el tratamiento clínico (datos no ofrecidos).

Modelos de derivación y de validación

En el conjunto de datos de derivación, los factores significativos de predicción de ser remitidos al domicilio desde el SU fueron: edad ≥ 2 meses, ausencia de antecedente de intubación, historia de eccema, frecuencia respiratoria inferior a la normal para la edad, tiraje nulo o leve, saturación inicial de $O_2 \geq 94\%$, menor número de tratamiento con albuterol o adrenalina en la 1.^a hora e ingestión oral adecuada. El sexo, la raza/etnia, el antecedente de asma en los padres, la visita al SU durante la semana anterior y la duración de los síntomas se incluyeron en el modelo por su posible significado clínico. El área bajo la curva ROC del modelo multivariado en el conjunto de datos de derivación fue de 0,84, con una prueba estadística de Hosmer-Lemeshow (8 grados de libertad) de 14,03 ($p = 0,08$). Los mismos factores se encontraron significativos al aplicarlos al conjunto de datos de validación. El modelo también funcionó bien en el conjunto de datos de validación. El área bajo la curva ROC del modelo multivariado en el conjunto de datos de validación fue de 0,78, con una prueba estadística de Hosmer-Lemeshow (8 grados de libertad) de 6,40 ($p = 0,60$). Como el modelo multivariado funcionó bien tanto en el conjunto de datos de derivación como en el de validación, presentamos los resultados de toda la cohorte ($n = 1.456$).

Factores demográficos

La tabla 1 muestra las características demográficas de los niños. Los niños dados de alta fueron de mayor edad que los ingresados y con más probabilidades de tener una raza/etnia no blanca. Los dos grupos no difirieron respecto al sexo, la mediana de ingresos del domicilio, el estado de seguro o el estado respecto al profesional de atención primaria.

Historia clínica

La tabla 1 también muestra la historia clínica. Los niños dados de alta tuvieron menos probabilidades de tener algún trastorno médico concomitante. Respecto a trastornos médicos concomitantes específicos (incluyendo el asma, el trastorno convulsivo, la diapleja o tetrapleja espástica, la enfermedad pulmonar crónica, la inmunodeficiencia, el reflujo y la cardiopatía congénita), encontramos que los niños con cardiopatía congénita tuvieron menos probabilidades de ser dados de alta (0,8% frente a 3%; $p = 0,002$).

La tabla 1 también muestra que los niños dados de alta tenían más probabilidades de pesar al nacer 2.250 g o más, de haber nacido con > 35 semanas de gestación y tener antecedentes de sibilancias, eccema y antecedente familiar de asma. La hospitalización anterior no se asoció con el alta de un niño, pero los niños que nunca habían sido intubados tuvieron más posibilidades de ser dados de alta. El consumo de medicación durante la semana precedente a la visita al SU también difirió entre los grupos: los niños dados de alta tuvieron menos probabilidades de utilizar corticoides inhalados o sistémicos durante la semana que precedió a la visita al SU. Los niños dados de alta también realizaron menos visitas al profesional de atención primaria y al SU durante la semana previa a la visita índice al SU.

Presentación y curso en el SU

La tabla 2 muestra la presentación y el curso en el SU. Los niños dados de alta tuvieron más probabilidades de tener síntomas durante más de 7 días antes de acudir al SU. En la selección, los niños dados de alta tenían, como era de esperar, una menor frecuencia respiratoria inicial, mayor saturación inicial de oxígeno y menor probabilidad de presentar tos en el SU. Sin embargo, los dos grupos no difirieron respecto a la presencia de sibilancias. Durante la estancia en el SU, los niños dados de alta siguieron teniendo mayores concentraciones de oxígeno, recibieron menos antibióticos y pruebas de laboratorio, y tuvieron más probabilidades de tener una ingestión oral adecuada. Entre los niños con estudio viral, los dados de alta tuvieron menos probabilidades de tener pruebas positivas al VRS. Entre los niños sometidos a radiografía de tórax, los dados de alta tuvieron menos probabilidades de mostrar hallazgos radiológicos normales.

Resultados de los niños dados de alta a su domicilio

Entre los 837 niños remitidos a su domicilio, 722 (86%) se presentaron a seguimiento a las 2 semanas. Entre estos 722 niños, 49 (7%) tuvieron un empeoramiento de la bronquiolitis que provocó un ingreso hospitalario. Veintisiete (55%) de estas hospitalizaciones se produjeron antes de transcurridas 24 h del alta del SU. Un niño (4%) tuvo apnea, ninguno fue ingresado en la UCI y ninguno fue intubado.

Factores multivariados de predicción del alta

La tabla 3 muestra el modelo multivariado final de los niños dados de alta a su domicilio. El área bajo la curva ROC para los niños del modelo final fue de 0,81, con una prueba estadística de Hosmer-Lemeshow (8 grados

TABLA 1. Características demográficas e historia clínica de los niños que acuden al servicio de urgencias con bronquiolitis, según el destino

	Ingresados (n = 619)	Alta a domicilio (n = 837)	Valor de p
Características demográficas			
Edad (meses), mediana (RIC)	4,3 (1,9-8,5)	6,9 (4,2-11,3)	< 0,001
Edad < 2 meses (%)	27	6	< 0,001
Edad de la madre (años), media ± DE	28 ± 6	27 ± 6	0,65
Varón (%)	59	58	0,81
Raza/etnia no blanca (%)	59	68	< 0,001
Mediana estimada de los ingresos por domicilio (\$ USA), mediana (RIC)	45.414 (33.339-58.001)	43.193 (30.281-56.685)	0,20
Seguro (%)			0,11
HMO privada/comercial	32	30	
Medicaid	59	63	
Otro seguro público	5	3	
Ninguno	4	4	
Tiene un profesional de atención primaria (%)	96	97	0,13
Historia clínica			
Trastorno médico concomitante (%)	21	16	0,02
Peso al nacer (%)			0,02
< 1.250 g	4	2	
1.350-2.250 g	8	5	
≥ 2.250 g	89	92	
Prematuro* (%)	12	8	0,006
Lactancia materna (%)	55	53	0,36
Antecedente de sibilancias (%)	27	33	0,008
Antecedente de eccema (%)	13	22	< 0,001
Acude a la guardería (%)	19	29	< 0,001
Tiene hermanos en casa (%)	97	97	0,78
Antecedente familiar de asma (%)			0,03
Sólo la madre	15	18	
Sólo el padre	14	12	
Ambos progenitores	3	5	
Ninguno de ellos	69	65	
Tabaquismo materno durante el embarazo (%)	18	18	0,69
Exposición pasiva al humo (%)	15	16	0,75
Hospitalizado en alguna ocasión (%)	23	20	0,12
Intubado en alguna ocasión (%)	10	5	< 0,001
Consumo de agonista β inhalado en la semana anterior (%)	36	32	0,08
Consumo de antibióticos en la semana anterior (%)	18	15	0,20
Consumo de medicamento durante la semana anterior			
Corticoides inhalados/nebulizados (%)	10	6	0,006
Corticoides sistémicos (%)	11	6	0,001
Utilización de la atención sanitaria durante la última semana			
Número de visitas al PCP, mediana (RIC)	1 (0-1)	0 (0-1)	< 0,001
Número de visitas al SU, mediana (RIC)	0 (0-1)	0 (0-0)	< 0,001

DE: desviación estándar; HMO: organización de atención sanitaria; PCP: profesional de la atención primaria; RIC: rango intercuartil; SU: servicio de urgencias.
*El prematuro se define como la gestación de < 35 semanas.

de libertad) de 3,93 ($p = 0,86$). Este modelo final evaluó las posibles interacciones respecto a los trastornos médicos concomitantes, haber nacido prematuro y el antecedente de eccema y no se observaron interacciones estadísticamente significativas (todo valor de $p > 0,20$). Dadas las posibles diferencias de los niños entre los grupos, el modelo final se estratificó en cuatro grupos de edad: 0-1,9 meses, 2-5,9 meses, 6-11,9 meses y 12-23,9 meses. La tabla 4 muestra los resultados estratificados. Una variable, la ingestión oral adecuada, fue un significativo factor de predicción del alta segura en todas las edades.

Rendimiento del modelo multivariado

Utilizamos un límite de 0,50 para la probabilidad prevista a partir del modelo multivariado para predecir el alta al domicilio desde el SU. Entre los 1.012 niños con datos de todos los factores incluidos en el modelo multivariado hubo 163 (17%) mal clasificados por el modelo multivariado (es decir, niño previsto como dado de alta a su domicilio que en realidad fue ingresado en el hospital). Entre estos 163 niños, 33 (20%) ingresaron en una

unidad de observación y 130 (80%) en una planta regular. Ninguno de los niños mal clasificados ingresó en la UCI. La mediana de la duración de la estancia hospitalaria entre estos niños fue de 2 días (RIC, 1-3 días), que es más breve que la duración de la estancia de los niños ingresados y adecuadamente clasificados por el modelo (2 frente a 3 días; $p < 0,001$).

Al aplicar individualmente los criterios del modelo de bajo riesgo a estos 163 pacientes, como haría un clínico en el marco de SU, sólo quedaron 3 pacientes (0,3%) verdaderamente omitidos (es decir, previstos de bajo riesgo, pero hospitalizados directamente desde el SU). Los 3 pacientes fueron ingresados en la sala regular y estuvieron hospitalizados durante 2 días cada uno.

Se predijo que 21 (2%) pacientes eran de bajo riesgo y se dieron de alta a su domicilio, pero volvieron a ser hospitalizados a las 24 h del alta del SU. Ninguno de estos 24 pacientes tuvo apnea, ingreso en la UCI o intubación durante el período de seguimiento.

Finalmente, 99 niños que no cumplieron los factores de la pauta de criterios de bajo riesgo fueron dados de alta a su domicilio. De estos 99 niños, 8 (8%; IC 95%, 4-15%) ingresaron en el hospital a las 24 h del alta del

TABLA 2. Presentación en el servicio de urgencias y curso clínico en los niños con bronquiolitis, según el destino

	Ingresados (n = 619)	Remitidos a su domicilio (n = 837)	Valor de p
Duración de los síntomas ≥ 7 días (%)	16	23	0,001
Frecuencia respiratoria, media $\pm$ DE	51 $\pm$ 15	44 $\pm$ 14	< 0,001
Frecuencia respiratoria < normal para la edad ^a	28	46	< 0,001
Tiraje (%)			< 0,001
Ausente/leve	68	90	
Moderado/intenso	32	10	
Saturación de oxígeno respirando aire ambiente, media $\pm$ DE	95 $\pm$ 4	97 $\pm$ 2	< 0,001
Saturación mínima de oxígeno respirando aire ambiente, media $\pm$ DE	93 $\pm$ 6	97 $\pm$ 2	< 0,001
Presencia de tos (%)	87	82	0,006
Presencia de sibilancias (%)	76	74	0,31
Administración de agonista β inhalado (%)	88	92	0,01
N.º de tratamientos con agonista β inhalado en la primera hora, mediana (RIC)	1 (0-1)	1 (0-1)	0,001
N.º de tratamientos con agonista β inhalado en toda la estancia en el SU, mediana (RIC)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,02
Recibieron tratamiento con adrenalina (%)	39	17	< 0,001
N.º de tratamientos con adrenalina en la primera hora, mediana (RIC)	0 (0-0)	0 (0-0)	< 0,001
N.º de tratamientos con adrenalina durante toda la estancia en el SU, mediana (RIC)	0 (0-1)	0 (0-0)	< 0,001
Recibieron corticoides (%)	15	16	0,65
Recibieron antibióticos (%)	17	10	< 0,001
Cualquier prueba de laboratorio (%)	92	66	< 0,001
Ingestión oral (%)			< 0,001
Ingestión oral adecuada	60	84	
Ingestión oral inadecuada	32	8	
Desconocida	8	7	
Resultados de pruebas virales ^b			
VRS positivo (%)	42	18	< 0,001
Influenza A positivo (%)	2	1	0,07
Influenza B positivo (%)	0,3	0,2	0,77
Adenovirus positivo (%)	0,3	0,1	0,40
Hallazgos radiológicos anormales ^c (%)	70	59	0,001
Estancia en el SU (min), mediana (RIC)	240 (155-355)	165 (119-239)	< 0,001

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil; SU: servicio de urgencias; VRS: virus respiratorio sincitial.

^aValores normales de los grupos de edad (en meses): edad 0-1,9, 45 respiraciones/min; 2-5,9, 43 respiraciones/min; 6-11,9, 40 respiraciones/min y 12-23,9, 40 respiraciones/min.

^bEn los niños que se sometieron a estudio viral (n = 721).

^cLos hallazgos radiológicos anormales consisten en atelectasia, infiltrados, hiperinsuflación u otros hallazgos (n = 975 niños con radiografías).

TABLA 3. Factores de predicción de ser dados de alta al domicilio entre los niños tratados en el servicio de urgencias por bronquiolitis

	Razón de posibilidades (IC 95%)	Valor de p
Edad ≥ 2 meses	5,19 (3,13-8,60)	< 0,001
Niñas	0,96 (0,71-1,29)	0,78
Raza/etnia no blanca	1,13 (0,82-1,54)	0,45
Al menos uno de los progenitores con asma	0,97 (0,71-1,34)	0,87
Sin antecedente de intubación	2,25 (1,25-4,08)	0,007
Eccema	1,87 (1,27-2,77)	0,002
N.º de visitas al SU durante la semana anterior	1,21 (0,84-1,75)	0,31
Duración de los síntomas > 7 días	1,14 (0,78-1,67)	0,50
Frecuencia respiratoria inferior a lo normal para la edad ^a	2,02 (1,46-2,80)	< 0,001
Tiraje leve	2,78 (1,91-4,06)	0,001
SatO ₂ inicial ≥ 94 respirando aire ambiente	2,28 (1,56-3,34)	< 0,001
↓ N.º de tratamientos con agonista β durante la 1.ª hora	1,60 (1,30-1,98)	< 0,001
↓ N.º de tratamientos con adrenalina durante la 1.ª hora	1,92 (1,30-2,84)	0,001
Ingestión oral		
Adecuada	6,02 (3,87-9,35)	< 0,001
Inadecuada	1,00 (referencia)	
Desconocida	3,80 (1,89-7,63)	< 0,001

IC: intervalo de confianza; SU: servicio de urgencia.

^aValores normales para los grupos de edad (en meses): edad 0-1,9, 45 respiraciones/min; 2-5,9, 43 respiraciones/min; 6-11,9, 40 respiraciones/min, y 12-23,9, 40 respiraciones/min.

Área bajo la curva ROC: 0,81; prueba estadística de Hosmer-Lemeshow (8 grados de libertad): 3,93 (p = 0,86).

SU. Ninguno de estos niños presentó apnea, fue ingresado en la UCI o fue intubado (0%; IC 95%, 0-4%).

ANÁLISIS

Al ofrecer atención a un niño con bronquiolitis, uno de los principales objetivos es decidir el grado de apoyo que necesitará el niño, que oscila entre la atención a domicilio y los cuidados intensivos. Como ningún clínico quiere dar de alta a su domicilio a un niño que pudiera tener un deterioro clínico imprevisto, muchos niños ingresan en el hospital para observación. Mediante datos multicéntricos prospectivos, hemos identificado varios factores clínicos e históricos asociados con un alta segura del niño a domicilio. Al combinar todos estos factores, el modelo resultante predice con fiabilidad el alta segura de un niño al domicilio desde el SU. Aunque este modelo de bajo riesgo necesita un estudio más detenido, y es necesario realizar nuevos estudios de los factores de predicción de hospitalizaciones innecesarias, creemos que este modelo ayudará a los clínicos a evaluar a los niños con bronquiolitis y puede ayudar a disminuir algunas hospitalizaciones innecesarias. La disminución segura de hospitalizaciones innecesarias no sólo disminuirá los costes de la atención sanitaria, sino que los niños dados de alta a su domicilio evitarían el riesgo de padecer errores médicos, estar expuestos a otras enfer-

TABLA 4. Factores de predicción de ser dados de alta al domicilio entre los niños tratados en el servicio de urgencias por bronquiolitis

	OR (IC 95%)			
	Edad 0-1,9 meses (n = 226)	Edad 2-5,9 meses (n = 518)	Edad 6-11,9 meses (n = 446)	Edad 12-23,9 meses (n = 269)
Niña	1,1 (0,3-3,7)	0,8 (0,5-1,4)	1,3 (0,7-2,2)	0,7 (0,3-1,4)
Raza/etnia no blanca	0,6 (0,2-2,0)	1,2 (0,7-2,0)	1,6 (0,9-2,9)	1,1 (0,5-2,5)
Al menos uno de los progenitores con asma	0,5 (0,1-1,8)	1,1 (0,7-1,8)	0,9 (0,5-1,7)	0,9 (0,4-2,0)
Sin antecedente de intubación	1,2 (0,03-47)	1,4 (0,3-6,2)	6,3 (2,3-17)	1,8 (0,5-6,0)
Eccema	18,0 (1,3-257,4)	1,3 (0,7-2,6)	1,9 (0,9-3,7)	2,3 (0,9-5,8)
N.º de visitas al SU en la semana anterior	1,0 (0,2-4,1)	1,6 (0,9-3,0)	0,9 (0,5-1,8)	1,4 (0,5-3,9)
Duración de los síntomas > 7 días	5,3 (0,8-37,7)	1,1 (0,6-1,9)	1,7 (0,8-3,4)	0,3 (0,1-1,0)
Frecuencia respiratoria < normal para la edad*	7,3 (1,9-28,0)	1,5 (0,9-2,5)	2,9 (1,5-5,9)	2,4 (0,9-6,0)
Tiraje leve	1,1 (0,2-5,0)	2,1 (1,1-4,0)	3,4 (1,7-6,7)	5,5 (2,2-14)
SatO ₂ inicial ≥ 94 respirando aire ambiente	4,4 (0,6-29)	1,4 (0,7-3,0)	4,4 (2,2-8,7)	2,9 (1,3-6,8)
↓ N.º de tratamientos con agonista β durante la 1.ª hora	3,0 (1,0-9,4)	1,8 (1,3-2,6)	1,4 (1,0-2,1)	1,4 (0,8-2,4)
↓ N.º de tratamientos con adrenalina durante la 1.ª hora	12,1 (1,5-96,4)	1,7 (0,9-3,2)	1,4 (0,7-3,0)	2,2 (0,8-6,3)
Ingestión oral				
Adecuada	14 (2,1-88,8)	5,1 (2,6-10,2)	4,3 (2,0-9,4)	11,1 (3,1-41)
Inadecuada	1,0 (referencia)	1,0 (referencia)	1,0 (referencia)	1,0 (referencia)
Desconocida	7,8 (0,4-170,0)	1,2 (0,4-3,7)	8,4 (1,9-37,8)	14,4 (2,8-121,5)

IC: intervalo de confianza; OR: razón de posibilidades; SU: servicio de urgencias.

*Valores normales para los grupos de edad (en meses): edad 0-1,9, 45 respiraciones/min; 2-5,9, 43 respiraciones/min; 6-11,9, 40 respiraciones/min, y 12-23,9, 40 respiraciones/min.

medades infecciosas en el hospital y exponer a otros niños y al personal del hospital a patógenos respiratorios.

Estudios anteriores han identificado variables demográficas, ambientales y de la historia clínica asociados con una bronquiolitis grave. Una de estas variables es la edad, específicamente la relación entre la edad y la apnea²³. Datos previos han identificado que los niños de más de 2 meses de edad tienen bajo riesgo de presentar una apnea asociada con la bronquiolitis^{23,24} y nuestros datos multicéntricos apoyan el hecho de tener ≥ 2 meses de edad como factor de protección de un alta segura al domicilio. Sea cual sea la edad, se ha observado que los niños con bronquiolitis tienen más probabilidades de ser hospitalizados que las niñas^{1,25}, igual que de fallecer de bronquiolitis⁷. Otras variables, posiblemente importantes, que aumentan la gravedad de la enfermedad son el hacinamiento en el domicilio²⁶⁻²⁸, la asistencia a la guardería²⁹, la exposición pasiva al humo³⁰, el bajo nivel socioeconómico^{29,31} y los días de la enfermedad¹⁴. Evaluamos todos estos factores demográficos, ambientales y de la historia clínica y, aunque algunos se asociaron significativamente con el alta en los análisis univariados, en el modelo multivariado sólo la edad ≥ 2 meses predijo de forma independiente un alta segura.

Datos anteriores también han identificado a los niños con alteraciones médicas comórbidas, como la enfermedad pulmonar crónica, la cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa y los niños con inmunodepresión como en alto riesgo de bronquiolitis grave^{1,4,32-34}. En el modelo final, ninguno de estos factores predijo de forma independiente un alta segura al domicilio desde el SU, pero es importante observar que, pese a nuestros grandes números, todavía tenemos un pequeño grupo de niños con inmunodeficiencia y cardiopatía congénita.

En el modelo global, los factores de la historia clínica y la exploración física que predicen un alta segura fueron: ausencia de historia de intubación previa y niño con eccema. Los niños prematuros y de bajo peso al nacimiento se han identificado previamente como de alto riesgo^{6,35}. Aunque estos 2 factores no se mantuvieron en el modelo multivariado, el niño que no fue intubado

puede ser orientado clínicamente como sustituto de un parto prematuro, de bajo peso al nacimiento, con enfermedad pulmonar crónica, o una combinación de ellos.

Nos sorprendió el aparente efecto “protector” del eccema en un niño, especialmente con una edad < 2 meses. Si tenemos en cuenta que los números son menores al estratificar los resultados por edad y riesgo de informe inexacto de los padres, nuestros resultados sobre el eccema deben interpretarse con precaución. No obstante, este hallazgo no es nuevo. Por ejemplo, Law et al, en un estudio multicéntrico de factores de predicción de la hospitalización debida al VRS en los niños nacidos entre 33 y 35 semanas de gestación, encontraron en sus análisis multivariados que tener un antecedente familiar de eccema les protegía frente a la hospitalización²⁶. Además, Bradley et al observaron que las infecciones menos graves por VRS se asociaban con la atopia materna³⁶. La explicación de estos resultados es oscura, pero varios estudios han demostrado el mismo hallazgo: tener eccema o antecedente familiar de eccema puede proteger frente a la bronquiolitis grave. Esto merece una investigación más detenida.

Los parámetros clínicos más objetivos en la predicción de un alta segura son: frecuencia respiratoria, grado del tiraje y saturación de oxígeno. No sabemos de estudios anteriores que estableciesen la frecuencia respiratoria de bajo riesgo específica para la edad de los niños con bronquiolitis en el SU. Además, las frecuencias respiratorias normales de este grupo de edad no están bien establecidas²¹, aunque existen datos de niños dormidos^{20,37}. Una precaución de los límites de la frecuencia respiratoria identificados es que un niño puede tener una frecuencia respiratoria baja y, en lugar de estar bien, estar agotado y en situación extrema. Otros parámetros clínicos (como la saturación de oxígeno, el tiraje, la entrada de aire) pueden captar esta situación.

Aunque se ha establecido el valor clínico de la oximetría del pulso, especialmente como ayuda a la frecuencia respiratoria³⁸, no existen datos específicos de predicción acerca del grado de seguridad de la saturación de estudio. Un reciente estudio clínico demostró que los profe-

sionales pediátricos del SU ingresarían a muchos niños de más de 6 meses de edad con bronquiolitis y una saturación de oxígeno del 92%, comparado con una del 94%¹¹. El significado clínico de esta diferencia del 2% en la oximetría no es claro, pero nuestro modelo identifica la saturación de oxígeno del 94% como un límite para el valor seguro de la saturación de oxígeno y apoya la intuición clínica de estos profesionales del SU.

Además de los factores antes analizados, que pueden determinarse en la selección, el modelo contuvo tres factores que necesitaron juicio clínico: la ingestión oral y la administración de albuterol o adrenalina nebulizada en la primera hora. Si el paciente no tiene una ingestión oral suficiente, la hospitalización es el destino adecuado y, al estratificar el modelo por edades, este factor se mantuvo en todas ellas. Más complicado que la ingestión oral es interpretar la relevancia clínica de la administración de albuterol o adrenalina nebulizada. Algunos datos indican que el empleo de estos medicamentos puede disminuir la duración de la estancia en el SU³⁹ y posiblemente las hospitalizaciones desde el SU⁴⁰. Aunque nuestros datos de ninguna manera investigan la eficacia del albuterol o la adrenalina nebulizada, es probable que los clínicos utilicen más tratamientos nebulizados en la primera hora para los niños más enfermos con la esperanza de obtener algún beneficio. La consecuencia es que los niños que reciben menos tratamientos nebulizados durante la primera hora de la estancia en el SU pueden estar menos enfermos y tengan más probabilidades de ser dados de alta al domicilio.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Los participantes en el estudio fueron niños que acudieron a SU urbanos por bronquiolitis y, por ello, los resultados no son necesariamente generalizables a los demás marcos clínicos ambulatorios, como las consultas de atención primaria. Del mismo modo, los resultados de la saturación de oxígeno pueden no ser generalizables a los SU de gran altitud⁴¹. La población de esta cohorte ingresó con mayor frecuencia (43%, IC 95%, 40-45%) que la de un estudio multicéntrico anterior de observación en los SU, realizado en Canadá⁴² (31%) y la de un conjunto nacional de datos de Estados Unidos⁴³ (19%). Aunque incluyéramos a los niños enrolados y no enrolados, la tasa de ingreso global seguiría siendo elevada, del 38% (IC 95%, 36-40%). No investigamos las actitudes de riesgo de los médicos acerca de la hospitalización, pero en un estudio este factor no se asoció con las tasas de hospitalización⁴⁴. Los valores de la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno y el grado del tiraje utilizado en el modelo fueron los valores iniciales recogidos en el SU. Estos valores iniciales se utilizaron en un esfuerzo para identificar a los factores de predicción y crear un modelo que pudiera aplicarse en la selección. Durante el curso de la estancia en el SU, los pacientes tienen variaciones de todos estos valores de relevancia dudosa. Sin embargo, cuando evaluamos la saturación de oxígeno en el modelo multivariado, tanto la mínima saturación de oxígeno como la saturación de oxígeno en la selección mostraron un poder de predicción similar acerca del destino tras el SU (datos no ofrecidos). Este estudio no incluye información acerca de la etiología infecciosa, porque el patógeno infeccioso no se considera en la actualidad útil para el diagnóstico o el tratamiento agudo³. No obstante, cada vez es mayor la bibliografía que afir-

ma que la bronquiolitis debida a determinados virus, en concreto rinovirus, puede alterar el resultado a largo plazo⁴⁵⁻⁴⁸, cuestión importante que escapa al ámbito de nuestro modelo de predicción de un alta segura al domicilio.

Dos últimos temas de cualquier modelo clínico son la claridad del resultado (ingreso) y la generalización del modelo. Aunque el destino tras el SU puede ser subjetivo, identificamos en > 1.000 niños de 30 hospitales varias características predictivas (como las frecuencias respiratorias específicas de la edad y la saturación segura de oxígeno respirando aire ambiente) y creamos un modelo multivariado que predice el destino tras el SU con buenas características de la prueba. Aunque el modelo global de bajo riesgo se derivó de una mitad seleccionada aleatoriamente de estos datos multicéntricos prospectivos y se validó en la otra mitad, este modelo se beneficiaría de una nueva validación y análisis de impacto⁴⁹.

CONCLUSIONES

Según estos datos multicéntricos prospectivos de los niños que acuden al SU con bronquiolitis, hemos identificado varios factores de protección y desarrollado un modelo exhaustivo que detecta a los niños cuya alta a domicilio es segura. Aunque es necesario estudiar más detenidamente este modelo, el empleo de estos datos para ayudar a la toma de decisiones clínicas puede ayudar a disminuir con seguridad algunas hospitalizaciones innecesarias por bronquiolitis y finalmente las infecciones nosocomiales y los costes. El futuro trabajo debería delimitar los factores de predicción de las hospitalizaciones innecesarias y también validar más detenidamente los factores individuales, el modelo de bajo riesgo, y el posible efecto beneficioso de su empleo en la asistencia al paciente, los costes de la atención sanitaria y la satisfacción de la familia.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio estuvo financiado por la Thrasher Research Fund (Salt Lake City, UT).

El Comité de dirección de EMNet incluye a Michelle P. Blanda, MD; Edwin D. Boudreaux, PhD; Carlos A. Camargo, Jr., MD (presidente); Theodore J. Gaeta, DO, MPH; Susan Key, RN, MS, CEN; Jonathan Mansbach, MD; Steven Polevoi, MD; Michael S. Radeos, MD, MPH, y Benjamin C. Sun, MD, MPP.

El Centro de coordinación de EMNet incluye a Christina Ahn; Carlos A. Camargo, Jr., MD (director); Kate E. Delaney; Lisa A. Dubois; Adit Ginde, MD; Andrea J. Pelletier, MS, MPH; Ashley F. Sullivan, EM, MPH, y Chu-Lin Tsai, MD, MPH, todos del Massachusetts General Hospital, Boston.

Los investigadores y centros participantes (n = 30) fueron C. Baker (Children's Hospital Oakland, Oakland, CA); B. Barcega (Loma Linda Medical Center, Loma Linda, CA); N. Christopher (Children's Hospital Medical Center, Akron, OH); J. Colvin (Stormont-Vail Regional Medical Center, Topeka, KS); R. Cydulka (MetroHealth Medical Center, Cleveland, OH); D. Damore (New York Presbyterian Hospital, Weill Cornell Medical Center, Nueva York, NY); C. Delgado (Egleston Children's Hospital, Atlanta, GA); R. Flood (Temple University Children's Medical Center, Filadelfia, PA); D. Fox (St. Barnabas Hospital, Bronx, NY); T. Gaeta (New York Methodist Hospital, Brooklyn, NY); H. Haddad (Rainbow Babies & Children's Hospital, Cleveland, OH); P. Hain (Vanderbilt Children's Hospital, Nashville, TN); T. Kilkeny (Aultman Hospital, Canton, OH); M. Leber (The Brooklyn Hospital Center, Brooklyn, NY); F. LoVecchio (Maricopa Medical Center, Phoenix, AZ); J. Mans-

bach (Children's Hospital Boston, Boston, MA); A. Marmor (San Francisco General Hospital, San Francisco, CA); K. Nibhanipudi (Metropolitan Hospital Center, Nueva York, NY); R. Pappas/M. Rodkey (Hillcrest Hospital/Cleveland Clinic, Mayfield Heights, OH); J. Pardue (East Tennessee Children's Hospital, Knoxville, TN); R. Place (Inova Fairfax Hospital, Falls Church, VA); E. Ragothaman (Virtua West Jersey Hospital, Voorhees, NJ); M. Rhulen (Toledo Children's Hospital, Toledo, OH); B. Robbins (Anne Arundel Medical Center, Annapolis, MD); H. Smithline (Baystate Medical Center, Springfield, MA); D. Teoh (Children's Medical Center of Dallas, Dallas, TX); T. Thompson (Arkansas Children's Hospital, Little Rock, AR); A. VandenBelt (St. Joseph Mercy Hospital, Ypsilanti, MI); V. Vang (Children's Hospital of Los Angeles, Los Angeles, CA), y M. Waseem (Lincoln Medical Center, Bronx, NY).

Damos las gracias a los investigadores de MARC-25 por su sostenida dedicación a la investigación de la bronquiolitis. También agradecemos la ayuda del Dr. Christopher Landrigan, del Pediatric Research in Inpatient Settings (PRIS), en el reclutamiento de investigadores del PRIS para este estudio de EMNet.

BIBLIOGRAFÍA

- Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282(15):1440-6.
- Leader S, Kohlhas K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(7):629-32.
- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-93.
- Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995;126(2):212-9.
- Willson DF, Horn SD, Hendley JO, Smout R, Gassaway J. Effect of practice variation on resource utilization in infants hospitalized for viral lower respiratory illness. *Pediatrics*. 2001;108(4):851-5.
- Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(6):483-90.
- Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis*. 2001;183(1):16-22.
- Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1996;129(3):390-5.
- Christakis DA, Cowan CA, Garrison MM, Molteni R, Marcuse E, Zerr DM. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2005;115(4):878-84.
- Johnson DW, Adair C, Brant R, Holmwood J, Mitchell I. Differences in admission rates of children with bronchiolitis by pediatric and general emergency departments. *Pediatrics*. 2002;110(4). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/4/e49
- Mallory MD, Shay DK, Garrett J, Bordley WC. Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit. *Pediatrics*. 2003;111(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/1/e45
- McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr*. 1990;117(1):52-62.
- Rietveld E, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Huysman MW, de Groot R, Moll HA. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children: development of a clinical prediction rule. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3):201-7.
- Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child*. 1991;145(2):151-5.
- McBride SC, Chiang VW, Goldmann DA, Landrigan CP. Preventable adverse events in infants hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics*. 2005;116(3):603-8.
- Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the "Cold War" has not ended. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):590-6.
- Macartney KK, Gorelick MH, Manning ML, Hodinka RL, Bell LM. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the costeffectiveness and cost-benefit of infection control. *Pediatrics*. 2000;106(3):520-6.
- Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics*. 2006;118(6):2418-23.
- ESRI. 2005 Community Sourcebook of ZIP Code Demographics. 19th ed. Omaha, NE: ESRI; 2005.
- Kelly DH, Riordan L, Smith MJ. Apnea and periodic breathing in healthy full-term infants, 12-18 months of age. *Pediatr Pulmonol*. 1992;13(3):169-71.
- Hooker EA, Danzl DF, Brueggmeyer M, Harper E. Respiratory rates in pediatric emergency patients. *J Emerg Med*. 1992;10(4):407-10.
- Weiner D. Respiratory distress. In: Fleisher GR, Ludwig S, editores. *Textbook of pediatric emergency medicine*. 4.ª ed. Filadelfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 553-64.
- Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr*. 1998;157(4):331-5.
- Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Ann Emerg Med*. 2006;48(4):441-7.
- Tsolia MN, Kafetzis D, Danelatou K, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(1):55-61.
- Law BJ, Langley JM, Allen U, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(9):806-14.
- Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1991;133(11):1135-51.
- Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(9):815-20.
- Jansson L, Nilsson P, Olsson M. Socioeconomic environmental factors and hospitalization for acute bronchiolitis during infancy. *Acta Paediatr*. 2002;91(3):335-8.
- McConnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child*. 1986;140(8):806-12.
- Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, gender, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr*. 1981;98(5):708-15.
- MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 1982;307(7):397-400.
- Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2 suppl):S40-4.
- Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-

- risk hospitalized population of Canadian children: Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J Pediatr*. 1992;121(3):348-54.
35. 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):463-7.
36. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. 2005;115(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/115/1/e7
37. Katona PG, Egbert JR. Heart rate and respiratory rate differences between preterm and full-term infants during quiet sleep: possible implications for sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1978;62(1):91-5.
38. Mower WR, Sachs C, Nicklin EL, Baraff LJ. Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign. *Pediatrics*. 1997;99(5):681-6.
39. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(2):113-8.
40. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. A metaanalysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(10):957-64.
41. Choudhuri JA, Ogden LG, Ruttenber AJ, Thomas DS, Todd JK, Simoes EA. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2006;117(2):349-56.
42. Plint AC, Johnson DW, Wiebe N, et al. Practice variation among pediatric emergency departments in the treatment of bronchiolitis. *Acad Emerg Med*. 2004;11(4):353-60.
43. Mansbach JM, Emond JA, Camargo CA Jr. Bronchiolitis in US emergency departments 1992 to 2000: epidemiology and practice variation. *Pediatr Emerg Care*. 2005;21(4):242-7.
44. Baldwin RL, Green JW, Shaw JL, et al. Physician risk attitudes and hospitalization of infants with bronchiolitis. *Acad Emerg Med*. 2005;12(2):142-6.
45. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):571-7.
46. Malmström K, Pitkaranta A, Carpen O, et al. Human rhinovirus in bronchial epithelium of infants with recurrent respiratory symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(3):591-6.
47. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(8):680-6.
48. Roberg KA, Sullivan-Dillie KT, Evans MD, et al. Wheezing severe rhinovirus illnesses during infancy predict childhood asthma at age 6 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):S157.
49. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med*. 2006;144(3):201-9.