



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Bronquiolitis aguda: validació d'una escala de gravetat i ús de biomarcadors per a la optimització del tractament

Carme Alejandre Galobardes

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**BRONQUIOLITIS AGUDA: VALIDACIÓ D'UNA
ESCALA DE GRAVETAT I ÚS DE BIOMARCADORS
PER A LA OPTIMITZACIÓ DEL TRACTAMENT**

Carme Alejandre Galobardes



Facultat de Medicina

Departament d'Obstetrícia, Ginecologia, Pediatria Radiologia i Medicina Física

Programa de Doctorat en Medicina

“Bronquiolitis aguda: validació d’una escala de gravetat i ús de biomarcadors per a la optimització del tractament”

Tesi Doctoral presentada per Carme Alejandre Galobardes per optar al grau de Doctora en Medicina per la Universitat de Barcelona

Dra. Mònica Balaguer Gargallo

Directora

Dra. Iolanda Jordan Garcia

Codirectora i Tutora

Aquest treball ha estat realitzat sota la direcció de la Dra. Mònica Balaguer Gargallo i la Dra. Iolanda Jordan Garcia a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques de l’Hospital Sant Joan de Déu.

Carme Alejandre Galobardes

Barcelona, febrer 2020

Informe Directores de Tesi

Les directores de la tesi, Dra. Mònica Balaguer Gargallo (DNI 73388121-C) i Dra. Iolanda Jordan Garcia (DNI 38091626-S), professores associades de Pediatria de la Universitat de Barcelona i metgesses adjuntes de la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques de l'hospital Sant Joan de Déu de Barcelona,

CERTIFIQUEN que la Tesi Doctoral titulada:

“Bronquiolitis aguda: validació d’una escala de gravetat i ús de biomarcadors per a la optimització del tractament”

presentada per Carme Alejandre Galobardes per a l’obtenció del grau de Doctor en Medicina de la Universitat de Barcelona compleix amb tots els requisits administratius i acadèmics per ser sotmesa a la seva defensa davant de la corresponent comissió, i

CERTIFIQUEN que els articles presentats en aquesta tesi:

Article 1: Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu: BROSJOD Score, Validation and Usefulness

Article 2: Procalcitonin-guided protocol decreased the antibiotic use in paediatric patients with severe bronchiolitis

pertanyen a una mateixa temàtica, que la doctoranda és la segona autora/coautora de la primera publicació i la primera autora/coautora de la segona publicació i que estan publicades en revistes indexades. Els dos articles s'han publicat en revistes situades en el primer i segon quartil, respectivament, de la seva àrea de coneixement i no formen part de cap altra tesi doctoral. Tanmateix, la participació de la doctoranda ha estat fonamental i decisiva en el disseny, interpretació i anàlisi de les dades i redacció dels treballs presentats.

Dra. Mònica Balaguer Gargallo

Dra. Iolanda Jordan Garcia

Barcelona, 20 de febrer de 2020

Als meus pares, origen de tot

“Caminante, no hay camino, se hace camino al andar”

Antonio Machado

AGRAÏMENTS

Agraïments:

M'agradaria començar donant les gràcies de tot cor a totes les persones que han contribuït a que aquesta tesi sigui avui una realitat.

En primer lloc a les meves directores de tesi, la doctora Mònica Balaguer i la doctora Iolanda Jordan, per la seva incansable feina, ajuda i empeny per fer aquest treball. Gràcies per estar sempre allà, per incloure'm als vostres projectes i per totes les hores que heu perdut ajudant-me. Sou un gran mirall per mi.

Als meus caps a la UCIP, doctor Cambra i doctor Palomeque per confiar en mi quan aquella inexperta pediatra va arribar a HSJD.

A la meva cap al SEM, amiga i mestra. Eli, gràcies per lluitar en tot moment per nosaltres, per ensenyar-me i guiar-me en aquesta gran feina de la que tan orgullosa estic.

Gràcies en majúscules al doctor Caritg, qui em va obrir la porta d'aquest gran hospital quan tot just era una pediatra recent sortida del forn.

Gràcies a l'Hospital Sant Joan de Déu i als seus grans professionals, per acollir-me i permetre'm créixer no només com a pediatra, sinó també com a persona.

Als meus companys de feina de UCIP i de SEM, bons amics i meravelloses persones que tinc la sort de tenir cada dia al meu costat.

Als meus ex-companys, amics i professors que vaig deixar a l'hospital Vall d'Hebrón, on van posar les bases per ser avui qui sóc.

A les “Japonesers”, millors amigues i espatlles on recolzar-me en els mals moments, i també gaudir dels bons que ens dóna la vida. A la resta dels meus amics, per aguantar-me tal com sóc i estirar-me el braç quan ho he necessitat.

A la meva mare i al meu pare, des d'allà on sigui, per donar-me l'oportunitat d'estudiar i estar sempre allà, ensenyant-me els valors de la vida i no defallir mai. A la tieta Mercè, plena de vida i de consells fins als 103 anys i a la resta de la família.

Al meu germà, la meva cunyada i els petits Sara i Nil, per ser l'alegria de la casa i poder comptar amb ells sempre i de forma incondicional.

A la meva nova família de Vilanova, gràcies per acollir-me tan bé a casa vostra.

I, finalment, al Fran, el meu company de viatge. Gràcies per la infinita paciència i el recolzament que m'has donat durant tot aquest temps, i pel nostre petit gran projecte en comú: en Joan.

ACRÒNIMS I ABREVIATURES

Acrònims i abreviatures:

AAP	Acadèmia Americana de Pediatria
BROSJOD	Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu
CCC	Coefficient de Correlació de Concordança
CO ₂	Diòxid de carboni
FiO ₂	Fracció inspirada d'oxigen
FC	Freqüència cardíaca
FR	Freqüència respiratòria
IBI	Infecció Bacteriana Invasiva
ITU	Infecció del Tracte Urinari
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organització Mundial de la Salut
PaO ₂	Pressió arterial d'oxigen
PCR	Proteïna C Reactiva
PCT	Procalcitonina
PRISM III	Pediatric Risk Score of Mortality III
RAGE	Receptor for Advanced Glycation End product
RNA	Àcid Ribonucleic
SRIS	Síndrome de Resposta Inflamatòria Sistèmica

TDI	Index de Desviació Total
UCIP	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques
VRS	Virus Respiratori Sincitial
VUS	Volum Sota la Superfície
WD	Wood-Downes

ÍNDEX

Índex general:

1. INTRODUCCIÓ	1
1.1 Definició	3
1.2 Etiologia	3
1.3 Epidemiologia	6
1.4 Factors de risc	8
1.5 Fisiopatologia	8
1.6 Clínica	10
1.7 Diagnòstic	11
1.7.1 Diagnòstic clínic i categorització	12
1.7.1.1 Escala de bronquiolitis de l'hospital	
Sant Joan de Déu	13
1.7.2 Diagnòstic radiològic	15
1.7.3 Diagnòstic analític	17
1.8 Tractament	18
1.9 Prevenció	22
1.10 Mortalitat	23
2. JUSTIFICACIÓ	25
3. HIPÒTESI I OBJECTIUS	29
3.1 Hipòtesi	31
3.2 Objectius	33
3.2.1 Objectius del primer estudi	33
3.2.2 Objectius del segon estudi	34

4. MATERIAL I MÈTODE	35
4.1 Primer estudi	37
4.2 Segon estudi	39
5. RESUM DE RESULTATS	43
5.1 Primer article	45
Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu: BROSJOD Score, Validation and Usefulness	47
5.2 Resum dels resultats del primer article	55
5.2.1 Característiques epidemiològiques	55
5.2.2 Estudi de la fiabilitat	55
5.2.3 Estudi de la consistència interna	63
5.2.4 Estudi de la validesa com a diagnòstic	65
5.2.5 Estudi de la validesa com a pronòstic	73
5.2.6 Estudi d'associació amb el test Wood-Downes	74
5.3 Segon article	77
Procalcitonin-guided protocol decreased the antibiotic use in paediatric patients with severe bronchiolitis	79
5.4 Resum dels resultats del segon article	85
6. DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS ARTICLES	93
7. LIMITACIONS	105
8. CONCLUSIONS	109
8.1 Conclusions del primer article	111
8.2 Conclusions del segon article	112
9. BIBLIOGRAFIA	113

10.ANNEX	135
10.1 Escalas clínicas per a la valoració de la bronquiolitis	137
11.ALTRES ARTÍCLES CIENTÍFICS	145
11.1 “Impacto de una modificación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la bronquiolitis aguda grave en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos”	147

Índex de taules:

Taula 1. BROSJOD score	14
Taula 2. Mitjana, desviació típica i interval de confiança del 95% per cada valoració de l'escala en el moment de l'ingrés, i per la seva diferència en funció del lloc d'obtenció	56
Taula 3. Mitjana, desviació típica i interval de confiança del 95% per cada valoració de l'escala en el moment de l'ingrés, 24h i 48h després, i per la seva diferència en funció de l'opinió de l'expert.....	57
Taula 4. Taula de contingència opinió de l'expert en relació al tipus d'ingrés.....	59
Taula 5. Estimacions del coeficient de correlació de concordança (CCC) per cada moment, amb totes les dades (Global) i pels diferents nivells d'opinió de l'expert (Exp)	60
Taula 6. Índex total de desviació (TDI) del 90 i del 99% per cada moment, amb totes les dades (Global) i pels diferents nivells d'opinió de l'expert (Exp)	61
Taula 7. Índex Kappa per cada moment	62
Taula 8. Taules de contingència entre valoracions per l'escala qualitativa a l'ingrés, 24 i 48h	62
Taula 9. α de Cronbach per a cada moment	63
Taula 10. Correlacions de cada ítem respecte a l'escala total en cada moment, correlacions de cada ítem respecte la resta d'ítems en cada moment i concordança ítem a ítem (índex Kappa) per cada moment	64

Taula 11. Dades per la predicció de l'escala segons l'opinió de l'expert	65
Taula 12. Estimacions del volum sota la superfície (VUS)	66
Taula 13. Punts de tall obtinguts (òptims)	66
Taula 14. Taules de contingència entre el valor de l'escala categòric obtingut per les prediccions model i l'opinió de l'expert a l'ingrés, 24 i 48h pels punts de tall que es comparen (estàndard i òptims)	68
Taula 15. Índex Kappa entre l'escala i l'opinió de l'expert per cada moment segons el tipus de punts de tall usats	69
Taula 16. Probabilitats obtingudes per cada moment indicant bona classificació	70
Taula 17. Probabilitats obtingudes per cada moment indicant els valors predictius	73
Taula 18. Taula de contingència entre casos de ventilació mecànica i categories de l'escala	73
Taula 19. Estimació de les mitjanes i IC 95% per dies d'ingrés a UCI i a l'hospital	74
Taula 20. Taula de contingència entre l'escala BROSJOD i l'escala Wood-Downes (WD)	75
Taula 21. Tau de Kendall	75
Taula 22. Característiques epidemiològiques i etiologia dels pacients	86
Taula 23. Tractament i suport rebut	88

Taula 24. Resum de la infecció bacteriana invasiva (IBI)	89
Taula 25. Tractament antibiòtic, desescalat i estada hospitalària	90
Taula 26. Duració del tractament antibiòtic segons el tipus d'IBI comunitària....	91
Taula 27. Escala Wood-Downes	137
Taula 28. Escala Wood-Downes modificada per Ferrés	137
Taula 29. Escala de Tal	138
Taula 30. Escala de Tal modificada	138
Taula 31. Escala de Bierman-Pierson	139
Taula 32. The clinical respiratory score (CRS)	139
Taula 33. Pulmonary Score	140
Taula 34. The modified Pulmonary Index Score (MPIS)	140
Taula 35. Escala RDAI (Respiratory Distress Assessment Instrument)	141
Taula 36. Escala ESBA	141
Taula 37. Escala de Wang	142
Taula 38. Kristjansson Respiratory Score	142
Taula 39. Escala ReSVinet	143

Índex de figures:

Figura 1. Imatge de microscopia electrònica i estructura del VRS	4
Figura 2. Imatge real del virus respiratori sincitial	5
Figura 3. Nombre de deteccions de VRS des de la setmana 40/2016 fins a la 20/2019 repartit per hospitals catalans	7
Figura 4. Rx tòrax: atrapament aeri	15
Figura 5. Rx tòrax: atrapament aeri greu	15
Figura 6. Rx tòrax: condensació	16
Figura 7. Rx tòrax: condensació amb broncograma aeri	16
Figura 8. Rx tòrax: atelèctasi	16
Figura 9. Rx tòrax: pneumònia amb embassament pleural	16
Figura 10. Rx tòrax: infiltrats intersticials bilaterals	17
Figura 11. Rx tòrax: infiltrats alveolars bilaterals	17
Figura 12. Protocol de desescalat antibiòtic basat en la PCT	40
Figura 13. Gràfics dels valors del BROSJOD per cada valoració (valoració 1: línia contínua, valoració 2: línia discontinua) segons tipus d'ingrés (1: urgències, 2: planta, 3: UCIP) i opinió de l'expert (1: lleu, 2: moderat, 3: greu) en el moment de l'ingrés.....	58
Figura 14. Gràfic de dispersió entre els valors de l'escala de les valoracions en cada moment (ingrés, 24 i 48 hores)	58

Figura 15. Funcions de densitat de probabilitat de l'escala a l'ingrés, 24 i 48h per cada categoria (lleu, moderat i greu). La línia vermella són els punts de tall proposats (òptims) i la blava els estàndard71

INTRODUCCIÓ

1-Introducció:

1.1 Definició

La bronquiolitis és la infecció més comú del tracte respiratori inferior en lactants i principal causa d'ingrés hospitalari en els menors d'1 any¹⁻³.

Consisteix en una inflamació aguda amb obstrucció dels bronquíols (vies respiratòries inferiors) i es defineix com la presentació clínica, en menors de 24 mesos, del primer episodi de dificultat respiratòria amb sibilants, rebuig de l'aliment i taquipnea major de 50 respiracions per minut, segons els criteris de McConnochie^{4,5}. El quadre sol anar precedit d'un episodi curt de clínica de vies respiratòries superiors, habitualment en període epidemiològic^{6,7}.

Quan es desencadena la resposta inflamatòria, es tradueix en l'auscultació de crepitants fins i/o sibilants. En aquest moment, en la radiografia de tòrax apareixen infiltrats i atelèctasis, juntament amb la hiperinsuflació prèviament esmentada, conduint a una insuficiència respiratòria aguda^{8,9}.

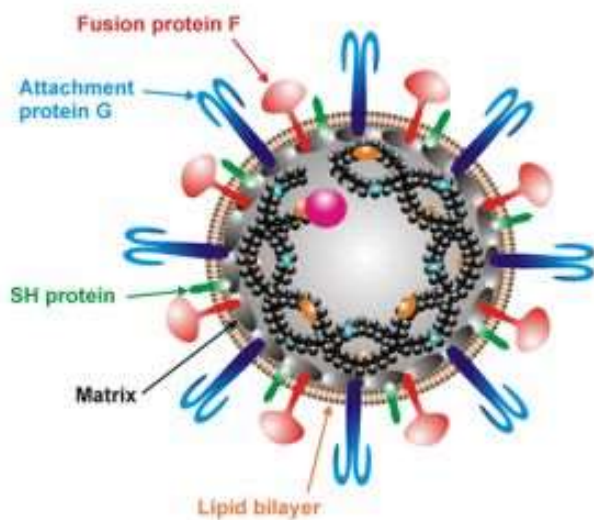
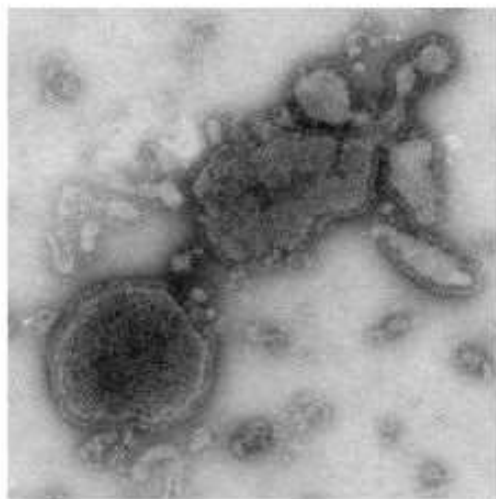
1.2 Etiologia

El virus respiratori sincitial (VRS) és el microorganisme causant més comú. A l'any de vida, un 70% dels nens s'ha infectat, essent del 100% als 2 anys. Va ser descrit per primera vegada l'any 1956^{10,11}.

El VRS és un virus RNA que pertany al gènere *Pneumovirus*, família *Paramyxoviridae*. El seu genoma és una cadena lineal única de RNA no segmentada que codifica 11 proteïnes (8 estructurals i 2 no estructurals). Des

del punt de vista immunològic, destaquen 2 proteïnes estructurals localitzades en la membrana del virus: la proteïna G (responsable de l'adhesió a la membrana cel·lular) i la proteïna F (responsable de la penetració al citoplasma cel·lular i de la fusió cel·lular per generar els sincitis característics)¹²⁻¹⁴.

Figura 1. Imatge de microscopia electrònica i estructura del VRS



Imatges obtingudes de:

https://elpais.com/sociedad/2012/02/06/actualidad/1328540183_033186.html

Figura 2. Imatge real del virus respiratori sincitial



Imatge obtinguda de: <http://www.pmfarma.com.mx/noticias/15403-un-parche-de-microagujas-protege-del-virus-respiratorio-sincitial.html>

Les variacions antigèniques d'aquestes proteïnes determinen l'existència de 2 grups diferents del VRS: A i B. En els últims anys s'ha especulat amb la possibilitat de que existeixi una correlació entre el subgrup de VRS i la gravetat de la simptomatologia, tot i que els resultat obtinguts fins a l'actualitat són contradictoris^{15,16}.

A Catalunya, durant les temporades 2013-2014, 2015-2016, 2016-2017 i 2017-2018 es va observar una cocirculació de VRS-A i B, amb un clar predomini del VRS-B, mentre que en la temporada 2014-2015 hi va haver un canvi de tendència, amb una major detecció de VRS-A. Els genotips (ON1 [VRS-A] i BA9 [VRS-B]) han circulat durant les darreres temporades d'una forma predominant, tant aquí com arreu del món¹⁷⁻¹⁹.

Altres virus menys freqüents que poden ocasionar bronquiolitis són el *rinovirus* (10-20%), el virus *parainfluenza* (10-30%), virus *influenza* (10-20%), *metapneumovirus* (5-50%), *adenovirus* (5-10%) i *bocavirus* (5%), amb diferències en la gravetat del quadre²⁰⁻²².

La coinfecció de 2 o més virus es detecta en aproximadament el 20% dels casos i s'associa a un augment en la taxa d'ingrés a les Unitats de Cures Intensives Pediàtriques (UCIPs)¹⁰, encara que no tots els autors coincideixen amb aquesta afirmació²³.

1.3 Epidemiologia

La bronquiolitis és una important causa de fracàs respiratori arreu del món. Segons el butlletí oficial de la Organització Mundial de la Salut (OMS), s'estimen 1500 milions de casos nous cada any⁷.

A Espanya, la bronquiolitis té una incidència anual del 10%. És més freqüent en nens que en nenes i afecta principalment al menors de 15 mesos, amb un pic d'incidència entre els 2 i 6 mesos d'edat²⁴. L'hospitalització per aquesta malaltia es produeix amb més freqüència a les zones urbanes en comparació amb el medi rural²⁵.

L'estacionalitat és una de les característiques més importants del VRS, amb un període epidèmic entre primers de novembre i finals de gener, amb un pic màxim al desembre en els països hemisfèrics¹. En països tropicals i subtropicals, el pic epidèmic ocorre en èpoques de pluja durant els mesos d'abril, maig i juny²⁶. És un virus molt infecciós que es transmet per secrecions.

1.4 Factors de risc

Hi ha uns factors de risc ben definits per al desenvolupament de bronquiolitis aguda. Aquests són l'edat menor de 2 mesos (OR 2,03 [0,98-4,22]), sexe masculí (OR 1,3 [1,05-1,55]), baix pes al naixement (OR 5,58 [2,47-12,57]), prematuritat (OR 2,28 [0,98-5,27]), història d'apnees (OR 17,2 [2,06-143,72]), comorbilitats (OR 3,42 [1,6-7,3]), classes socio-econòmiques baixes (OR 1,67 [1,25-2,24]), viure en habitatges superpoblats (OR 1,79 [1,02-3,16]), tenir germans grans (OR 3,0 [1,4-6,4]), assistència a guarderia (OR 6,06 [1,4-25]), tabaquisme dels pares (OR 1,71 [0,80-3,69]), exposició al tabac durant la gestació (OR 3,27 [1,39-7,71]) o lactància materna < 1-2 mesos (OR 3,28 [2,01-5,35])³²⁻³⁷. Els grups de pacients amb especial alt risc per al desenvolupament d'una bronquiolitis greu són els prematurs (interval de RR o OR de 1,6 a 4,3), antecedents de malaltia cardíaca (2,3 a 2,8) o pulmonar prèvia (2,2 a 6,3), especialment la displàsia broncopulmonar (2,2 a 22,4), malaltia neurològica (3,6), pacients amb una immunodeficiència congènita o adquirida i defectes anatòmics congènits de les vies respiratòries³⁸⁻⁴².

1.5 Fisiopatologia

La patogènia de la bronquiolitis és multifactorial. Comença amb una infecció aguda de la via aèria superior per contacte amb secrecions contaminades de persones infectades. Es propaga a les vies baixes a través de la mucosa respiratòria per la fusió de cèl·lules infectades i no infectades, formant masses de cèl·lules amb diversos nuclis conegudes com a sincitis^{1,7}.

Quan el virus s'adhereix i penetra a les cèl·lules ciliades de la mucosa respiratòria provoca un efecte citopàtic directe i una inflamació dels bronquïols secundària a edema i necrosis epitelial, destrucció de cèl·lules ciliades, infiltrat inflamatori peribronquiolar format per limfòcits, neutròfils, eosinòfils, cèl·lules plasmàtiques i macròfags i hipersecreció mucosa amb formació de taps de moc que ocasionen atelèctasis i zones de hiperinsuflació^{2,44}.

La inflamació dels bronquïols es tradueix en una obstrucció de les vies respiratòries distals que condiciona un augment de la resistència al flux aeri de predomini espiratori i una alteració de la ventilació-perfusió. Tot això ens pot portar a hipoxèmia i acidosis respiratòria per retenció de diòxid de carboni (CO₂). Si l'obstrucció empitjora, causarà una insuficiència respiratòria greu i potencialment mortal^{3,9}.

Per altra part, el VRS indueix una resposta immunològica complexa a nivell local i sistèmic, en la que participen la immunitat innata i adquirida, així com mecanismes neuronals (substància P i neurocinina A). Durant la infecció, el virus activa la senyalització intracel·lular a les cèl·lules epitelials respiratòries mitjançant receptors coneguts com a receptors del Toll. Després d'aquesta estimulació, la infecció per VRS primària genera una resposta mixta Th1 / Th2, regulada per interferó γ . Una resposta exacerbada de Th2 comportaria una infecció més severa^{14,45}.

La història natural de la malaltia en la major part dels casos, però, és la resolució progressiva dels símptomes per la ràpida regeneració epitelial, que requereix de 3 a 5 dies, i la regeneració ciliar, que tarda 2 setmanes aproximadament^{1,6}.

1.6 Clínica

El període d'incubació és de 2 a 8 dies des del contacte inicial. Els primers símptomes constitueixen un quadre catarral lleu de vies altes amb rinorrea, estornuts i febre d'intensitat variable, que no es correlaciona amb la gravetat i pot persistir durant 2-4 dies. Posteriorment, el lactant presenta accessos de tos seca, taquipnea i dificultat respiratòria progressiva que interfereix en l'alimentació. Normalment, aquesta dificultat respiratòria arriba a la màxima gravetat sobre les 24-48 hores de l'inici de la simptomatologia de vies respiratòries baixes, millorant progressivament els dies posteriors. En l'auscultació d'aquests pacients solen predominar els crepitants i/o sibilants amb diferents graus d'entrada d'aire, tret que confereix gravetat^{8,12,46}.

La bronquiolitis sol durar una mitjana de 12 dies, tot i que un 9% dels pacients poden presentar símptomes després de passats 28 dies⁴⁷. En alguns casos els pacients poden presentar sibilàncies recurrents durant uns anys després d'haver passat la malaltia^{48,49}.

Una característica específica de la bronquiolitis és la presència d'apnees. Poden ser el primer símptoma de la bronquiolitis o inclús representar la seva única manifestació clínica. Es desconeix el mecanisme fisiopatològic subjacent i la seva incidència pot arribar al 20%. Són més freqüents en lactants menors de 2 mesos, especialment aquells amb antecedents de prematuritat i/o malaltia pulmonar crònica. Les apnees constitueixen un factor de gravetat independent⁵⁰.

No tots els malalts que pateixen bronquiolitis presenten la mateixa gravetat clínica. Això pot ser degut a les característiques de l'hoste o bé a l'agressivitat viral^{10,14,21}.

Una important complicació que pot ocórrer en els pacients diagnosticats de bronquiolitis aguda és la infecció bacteriana invasiva (IBI), que inclou pneumònia, meningitis, bacterièmia o infecció del tracte urinari (ITU), tot i que és poc freqüent en pacients prèviament sans^{51,52}.

La IBI és la major causa de mortalitat i morbiditat, que pot arribar a afectar al 20-70% dels pacients ingressats per bronquiolitis. La prevalença augmenta en aquells que precisen ingrés a UCIP, especialment als que necessiten ventilació mecànica en forma de pneumònia bacteriana, amb unes taxes de coinfecció bacteriana del 21 al 26%⁵³⁻⁵⁵.

Per altra banda, la bronquiolitis, en si mateixa, comporta una síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SRIS), amb un augment dels reactants de fase aguda. La SRIS pot confondre's fàcilment amb una infecció bacteriana amb repercussió sistèmica, essent en molts casos difícil de distingir les dues entitats, sobretot en els pacients més petits^{56,57}.

1.7 Diagnòstic

El diagnòstic de la bronquiolitis és fonamentalment clínic^{58,59}. Les exploracions complementàries que es puguin realitzar (analítica sanguínia, gasometria, radiografia de tòrax...) ajuden a diferenciar aquesta entitat d'altres malalties semblants i en el diagnòstic de les complicacions i la seva gravetat⁶⁰.

Els tests virològics pel VRS i altres virus rarament alteraran les decisions en el maneig, però la seva utilitat radica en la vigilància epidemiològica i l'aïllament del pacient hospitalitzat, per tal d'evitar la transmissió nosocomial de la bronquiolitis^{8,44}.

1.7.1 Diagnòstic clínic i categorització

Actualment no existeix un gold estàndard per valorar el pronòstic ni la gravetat de la bronquiolitis. S'utilitzen multitud d'escales clínic-analítiques, moltes d'elles extrapolacions d'escales d'asma modificades per nens petits i lactants⁶¹⁻⁸³ (*Annex*).

S'han publicat diverses revisions bibliogràfiques sobre escales de valoració de la gravetat de la bronquiolitis⁸⁴⁻⁸⁹. L'any 2014 i, posteriorment, al 2018 es van publicar les últimes, on es valoraven les escales existents fins al febrer de 2016. Els autors conclouien que cap de les escales presentades tenia suficient qualitat en els tests de validació.

Per a un correcte maneig d'aquests pacients, és necessari una escala clínic de gravetat fiable, de fàcil ús i el més objectiva possible^{59,90}. Això ens permetrà optimitzar l'assistència clínic i ajudarà a evitar un excés de proves complementàries o tractaments innecessaris i cars.

Les escales clàssiques i més usades han estat la de Wood-Downes⁶¹ i la de Wood-Downes modificada per Ferrés⁶², validades per a la valoració del destret respiratori en pacients asmàtics.

1.7.1.1 Escala de bronquiolitis de l'hospital Sant Joan de Déu

L'escala de gravetat de bronquiolitis de Sant Joan de Déu (BROSJOD score) es va descriure l'any 1999 i semblava una escala útil per aquest propòsit⁹¹, però mai havia estat validada en la nostra població. Es basa en una avaluació numèrica de diferents variables que reflecteixen les modificacions fisiopatològiques dels pacients i permeten classificar-los segons la severitat del quadre clínic en lleus (puntuació 0-5), moderats (puntuació 6-10) i greus (puntuació 11-16).

Aquesta classificació intenta discernir el tipus d'assistència que necessita cada pacient segons el valor obtingut. Així doncs, s'espera que els casos lleus correspondran a pacients ambulatoris, els moderats requeriran ingrés hospitalari i els greus, ingrés a UCIP.

Taula 1. BROSJOD score⁹¹:

SIBILANTS		0 - No			
O CREPITANTS		1- Sibilants espiratoris / Crepitants inspiratoris			
		2 - Sibilants / Crepitants inspiratoris-espiratoris			
TIRATGE		0 - No			
		1 - Subcostal + intercostal inferior			
		2 - Previ + supraclavicular + aleteig nasal			
		3 - Previ + intercostal superior + supraesternal			
ENTRADA AIRE		0 - Sense alteracions			
		1 - Regular, simètrica			
		2 - Asimètrica			
		3 - Molt disminuïda			
Sat O₂		Sense oxigen		Amb oxigen	
		0 - ≥ 95 %		1 - > 94 % amb FiO ₂ ≤ 40 %	
		1 - 91-94 %		2 - ≤ 94 % amb FiO ₂ > 40 %	
		2 - ≤ 90 %			
		0	1	2	3
FR	< 3 mesos	<40 rpm	40-59 rpm	60-70 rpm	> 70 rpm
	3-12 mesos	<30 rpm	30-49 rpm	50-60 rpm	> 60 rpm
	12-24 mesos	<30 rpm	30-39 rpm	40-50 rpm	> 50 rpm
FC	< 1 any	<130 bpm	130-149 bpm	150-170 bpm	> 170 bpm
	1-2 anys	<110 bpm	110-20 bpm	120-140 bpm	> 140 bpm

Sat O₂: saturació d'oxigen; FiO₂: fracció inspirada d'oxigen; FR: Freqüència Respiratòria; rpm: respiracions per minut; FC: Freqüència Cardíaca; bpm: batecs per minut

1.7.2 Diagnòstic radiològic

La realització de radiografies de tòrax només s'hauria de contemplar en els casos de bronquiolitis moderada i/o severa, necessitat d'oxigenoteràpia o de presentació atípica. Permetrà fer el diagnòstic de complicacions agudes i valoració de la gravetat. En els lactants amb bronquiolitis no complicada, les imatges radiològiques no aportaran cap ajuda, i poden augmentar la taxa d'antibioteràpia administrada i el cost^{92,93}.

Existeixen diferents patrons radiològics que podem veure en els pacients amb bronquiolitis aguda greu, tot i que el més freqüent és la combinació d'atelèctasis amb hiperinsuflació.

Figura 4. Rx tòrax: atrapament aeri

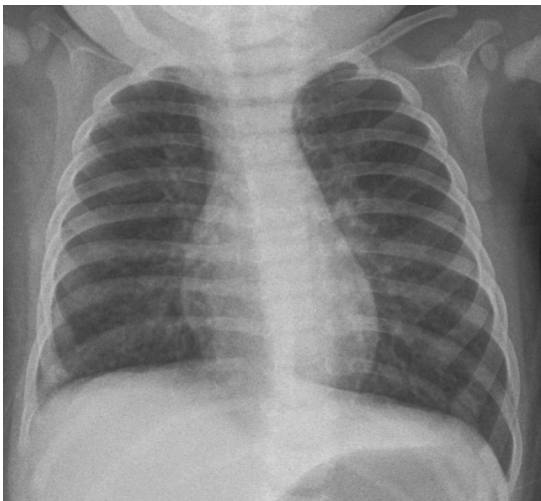


Figura 5. Rx tòrax: atrapament aeri greu



Figura 6. Rx tòrax: condensació

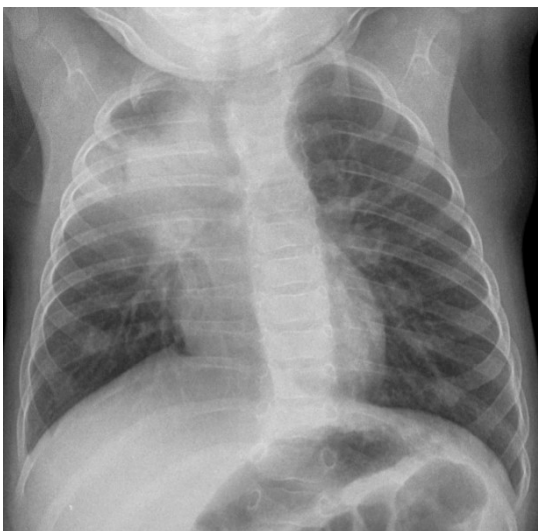


Figura 7. Rx tòrax: condensació amb broncograma aeri



Figura 8. Rx tòrax: atelèctasi

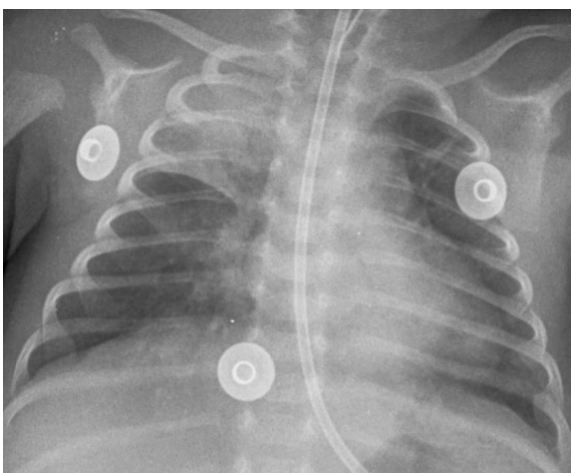


Figura 9. Rx tòrax: pneumònia amb embassament pleural



Figura 10. Rx tòrax: infiltrats intersticials

bilaterals

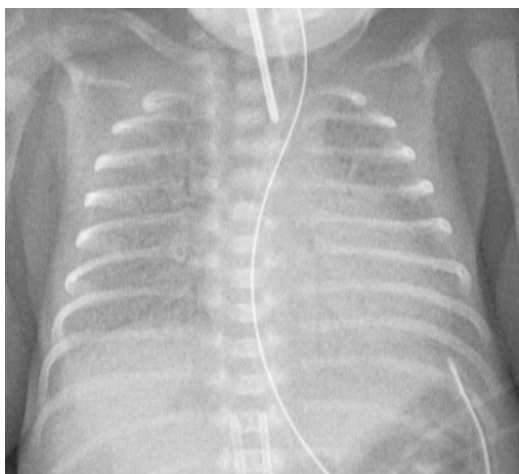
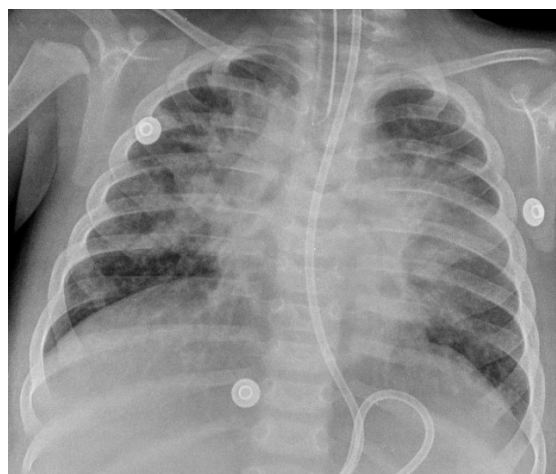


Figura 11. Rx tòrax: infiltrats alveolars bilaterals



1.7.3 Diagnòstic analític

Les principals troballes analítiques en les bronquiolitis greus són la leucocitosis, l'augment en el recompte de cèl·lules immadures i l'augment de la proteïna C reactiva (PCR), totes elles molt inespecífiques^{56,57}. Els nous marcadors biològics d'inflamació semblen tenir un paper prioritari en el diagnòstic d'IBI en els pacients afectes de bronquiolitis.

Es defineix com a marcador biològic ideal aquell que permet un fàcil diagnòstic, informa sobre la possible evolució i pronòstic de la malaltia i facilita la presa de decisions terapèutiques. S'ha de poder determinar d'una forma ràpida i fàcil, sense un cost econòmic massa elevat⁹⁴.

La procalcitonina (PCT) és un biomarcador que ha guanyat pes en els últims anys, tant en adults com en l'edat pediàtrica⁹⁵. És un pèptid precursor de la hormona calcitonina sense activitat hormonal. Els seus nivells en sèrum

augmenten després de l'exposició a endotoxines, essent específica per infeccions bacterianes i més sensible i específica que la PCR^{96,97}.

S'ha demostrat la seva utilitat en el diagnòstic d'infeccions bacterianes greus⁹⁸⁻¹⁰², així com la seva importància en el desescalat d'antibiòtics, monitorització i pronòstic¹⁰³⁻¹⁰⁶. Per tant, la PCT pot ser molt útil per determinar la presència de IBI en pacients amb bronquiolitis aguda¹⁰⁷.

En quant al desescalat, la publicació més important fins al moment és l'estudi PRORATA¹⁰⁸, que demostra un descens en la durada del tractament antibiòtic a les UCIs. Resultats similars s'han obtingut en protocols de desescalat en pacients amb infeccions de tracte respiratori inferior, tant hospitalitzats com ambulatoris¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Finalment, un altre potencial biomarcador aplicable a la bronquiolitis pot ser el receptor pel producte final de la glicació avançada (RAGE: receptor for Advanced glycation end product) i les seves isoformes solubles (sRAGE). Són necessaris, però, més estudis per determinar el futur paper com a biomarcador d'inflamació o dany pulmonar en la bronquiolitis aguda¹¹².

1.8 Tractament

Tot i la important demanda assistencial, disposem d'escasses mesures terapèutiques que hagin demostrat eficàcia en la bronquiolitis aguda¹¹³⁻¹¹⁶.

Actualment no es disposa d'un tractament antiviral per aquesta entitat. La ribavirina és un antiviral reservat només pels pacients amb mal pronòstic i/o amb factors de risc, però el seu paper no està del tot ben definit^{7,117}.

El tractament utilitzat és només de suport i un enfoc conservador sembla adequat en la majoria dels nens, especialment pels més petits^{8,118}. Probablement el fet que la majoria dels pacients evolucionin favorablement, independentment del tractament escollit, fa que seguim utilitzant alguns fàrmacs sense benefici clínic demostrat, basant-se en preferències professionals o institucionals¹¹⁹⁻¹²⁷. S'ha usat, fins i tot, medicina alternativa, sola o associada al tractament mèdic¹²⁸ i altres tractaments sense cap base científica¹²⁹.

El tractament broncodilatador que relaxa la musculatura llisa bronquial, àmpliament utilitzada, tampoc no té cap evidència científica, especialment en els pacients més petits. Pot produir una millora transitòria en l'escala de gravetat, però no redueix la necessitat d'hospitalització, el temps d'estada hospitalària ni la duració de la malaltia a casa¹³⁰⁻¹³².

Tot i que la inflamació juga un important paper en la patogènesis de la obstrucció de les vies respiratòries, grans estudis multicèntrics sobre l'ús de glucocorticoides no han pogut demostrar una eficàcia en la millora de la clínica d'aquests pacients, independentment de la via d'administració (nebulitzats o sistèmics). S'han considerat diferents tipus de corticoides, dosis, duració i vies d'administració, sols o en combinació amb altres fàrmacs, concloent que l'ús d'esteroides no redueix la taxa d'hospitalització ni els dies d'ingrés.

L'administració sistèmica de corticoides no té un efecte consistent sobre les concentracions de citoquines proinflamatòries, que podria explicar la falta de benefici clínic^{131,133,134}. No obstant, se segueixen utilitzant encara de forma bastant generalitzada. En els últims anys sembla que podrien tenir un paper en

el tractament de certs tipus de virus, com ara el *rinovirus*, per les diferents característiques clíniques d'aquests pacients¹³⁵⁻¹³⁷ o com a profilaxis del crup post-extubació¹³⁸.

L'adrenalina nebulitzada s'usa àmpliament en els pacients afectes de bronquiolitis, sobretot els més greus, tot i que l'evidència científica tampoc és clara. El seu ús ha generat molta discussió. La justificació es basa en el seu potencial efecte vasoconstrictor mediat per receptors α de l'arbre bronquial, que disminueixen l'edema a aquest nivell a més de l'efecte β broncodilatador en la millora de l'obstrucció al flux aeri. Actualment s'hauria de reservar als pacients ingressats amb molta clínica i amb resposta positiva després d'una prova terapèutica, però en cap cas de forma rutinària^{139,140}.

Més recentment s'ha usat el sèrum salí hipertònic nebulitzat al 3%. Tot i que en els primers estudis publicats semblava reduir el temps de sibilants, disminuir la taxa d'ingrés i l'estada hospitalària fins a 1,9 dies, les revisions posteriors no recolzen aquests resultats¹⁴¹⁻¹⁴⁸, ni usant la concentració del 7%¹⁴⁹. És, però, un tractament ben tolerat, sense efectes adversos atribuïbles, segur i de baix cost. Per tant, sembla un opció terapèutica a considerar en els pacients responedors.

S'ha estudiat també l'ús del sulfat de magnesi. L'acció del magnesi sobre els bronquíols resulta en la dilatació de les vies respiratòries per diversos mecanismes, tal i com s'obseva en els pacients asmàtics disminuint els ingressos hospitalaris. En el cas de la bronquiolitis, però, es necessita més evidència per a establir una recomanació¹⁵⁰.

Per altra banda, la taxa d'antibioteràpia en pacients amb bronquiolitis greu a UCIP pot ascendir fins al 95%, especialment en aquells menors de 3 mesos de vida, però s'usa en un 34-45% de pacients hospitalitzats segons dades publicades, inclús sense necessitat de cap tipus de suport respiratori, tot i saber que no està justificat al ser la bronquiolitis una malaltia de causa vírica^{55,151-153}. És molt important un anàlisi individualitzat de cada pacient per a la valoració d'aquests tractaments¹⁵⁴.

És bàsic recordar que l'ús d'antibiòtics pot tenir efectes perjudicials importants, com reaccions adverses (rash, dolor abdominal, vòmits o diarrees), cost elevat i resistències bacterianes, tant individuals com comunitàries.

Els pilars terapèutics fonamentals són, doncs, l'administració d'oxigen i una apropiada hidratació i nutrició, ja sigui via enteral per sonda nasogàstrica o via parenteral^{155,156}.

Quan la malaltia progressa a insuficiència respiratòria, l'oxigenoteràpia d'alt flux, la ventilació mecànica no invasiva i la ventilació mecànica invasiva poden ser necessàries per al tractament de la insuficiència respiratòria aguda¹⁵⁷⁻¹⁶¹, intentant evitar altres mesures de suport més agressives¹⁶².

La fisioteràpia respiratòria és sovint usada en pacients amb bronquiolitis greu per ajudar en la mobilització de secrecions i disminuir d'aquesta manera l'esforç respiratori. Només s'aconsella el seu ús en casos seleccionats, ja que no millora la gravetat de la malaltia¹⁶³.

La succió nasal s'usa molt freqüentment per alleugerir l'obstrucció de la via aèria superior, causar benestar al pacient i permetre una millor alimentació. No obstant, una succió excessiva pot estar associada a edema nasal i empitjorar l'obstrucció. A més, no hi ha evidència que suporti una aspiració profunda de la faringe¹⁶⁴.

Finalment, altres consideracions a tenir en compte són que la bronquiolitis s'ha descrit com un factor independent d'estímul per a l'alliberació d'hormona antidiürètica i podria posar al pacient en risc d'una hiponatrèmia iatrogènica en cas d'utilitzar líquids hipotònics per via intravenosa¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

1.9 Prevenció

La immunoglobulina intravenosa hiperimmune contra VRS i el Palivizumab[®], un anticòs monoclonal davant la proteïna F del VRS que s'administra per via intramuscular, són eficaços per prevenir la malaltia greu per VRS en lactants d'alt risc (afectes de pneumopatia crònica, cardiopatia congènita o prematurs extrems) si s'administren abans i durant l'època del VRS. En els pacients més greus amb factors de risc s'ha valorat la possibilitat del seu ús juntament amb la ribavirina durant els primers dies de la malaltia^{168,169}.

No obstant, el rentat meticulós de les mans és el millor mètode per prevenir la transmissió. L'educació mèdica al personal i a la família sobre prevenció són fonamentals per evitar la propagació dels virus^{44,170}.

1.10 Mortalitat

El 95% de tots els casos de bronquiolitis ocorren en països desenvolupats. La mortalitat estimada és baixa en nens prèviament sans (0,005-0,02%), que augmenta a 1-3% en pacients hospitalitzats³¹.

En els països menys desenvolupats, la mortalitat i morbiditat són molt majors degut a una pobre nutrició i falta de mitjans per a les cures mèdiques, tot i que no hi ha dades publicades⁷.

La bronquiolitis, doncs, segueix generant un desafiament important en relació al maneig general de cada pacient, al tractament específic i a les mesures de suport requerides.

JUSTIFICACIÓ

2-Justificació:

Donat que el diagnòstic de la bronquiolitis és bàsicament clínic, són necessàries les millors eines per donar una qualitat d'excel·lència als nostres pacients. L'hospital Sant Joan de Déu va descriure l'any 1999 una escala per valorar la gravetat dels pacients afectes de bronquiolitis, basada en criteris clínics de gravetat evolutiva ja coneguts. És d'esperar, per tant, que sigui molt més rigorós que totes les escales prèvies existents, ja que intenta agrupar els millors ítems de cada una de les escales que ja existien i categoritzar-los en funció de l'edat.

No obstant, mai s'havia avaluat ni la fiabilitat ni la utilitat real de l'escala BROSDJOD de cara a una recomanació general per un ús extensiu. És per aquest motiu que es va portar a terme el primer estudi d'aquesta tesi.

Per altra banda, l'ús generalitzat del tractament antibiòtic en els pacients afectes de bronquiolitis obliga a tots els professionals a buscar la millora en les eines diagnòstiques. El dramàtic augment de les resistències antibiòtiques i el cost total que suposen aquests pacients són motius de pes suficient per avançar en camps fins ara poc mòbils. Els estudis referents a l'ús de la PCT com a marcador diferencial de sobreinfecció bacteriana en pacients amb diagnòstic de bronquiolitis són encoratjadors per seguir en aquesta línia. És per això que es va dissenyar el segon estudi d'aquesta tesi, per avaluar si un protocol basat en la PCT seria capaç de reduir la taxa i la durada del tractament antibiòtic de forma segura en els pacients afectes de bronquiolitis més greu ingressats a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques (UCIP).

HIPÒTESI I OBJECTIUS

3-Hipòtesi i objectius:

3.1 Hipòtesi del treball

L'escala de gravetat de bronquiolitis de Sant Joan de Déu (BROSJOD) serà útil per a la categorització clínica dels pacients amb bronquiolitis aguda, discriminant així els pacients que poden estar a domicili, requerir ingrés a planta o bé ser candidats a teràpia de suport a una UCI. Podrà ser aplicada per qualsevol persona amb un cert entrenament.

La procalcitonina (PCT) com a biomarcador ajuda en el diagnòstic de sobreinfecció bacteriana en els pacients amb bronquiolitis greu, permetent el disseny d'un protocol d'actuació que ens permetrà millorar, tant pel que fa a l'inici del tractament, al desescalat o a la retirada precoç, disminuint així els dies totals dels antibiòtics en la bronquiolitis aguda greu sense empitjorar el pronòstic global d'aquests pacients.

3.2 Objectius

3.2.1 Objectius del primer estudi

Principals:

- 1- Validar l'escala de gravetat de bronquiolitis de Sant Joan de Déu (BROSJOD) en la població pediàtrica.
- 2- Definir si són necessaris uns nous punts de tall segons la gravetat de l'escala, per tal de classificar els pacients com a bronquiolitis lleu, moderada o severa.

Secundaris:

- 3- Determinar la capacitat pronòstica de l'escala per predir l'evolució dels pacients, necessitat de ventilació mecànica, ingrés a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques i dies d'estada hospitalària.
- 4- Comparar l'escala de gravetat de bronquiolitis de Sant Joan de Déu (BROSJOD score) amb l'escala Wood-Downes modificada.

3.2.2 Objectius del segon estudi

Principal:

- 1- Determinar l'efectivitat d'un protocol guiat per procalcitonina per reduir la indicació i la durada del tractament antibiòtic en pacients afectes de bronquiolitis ingressats en una Unitat de Cures Intensives Pediàtriques.

Secundaris:

- 2- Determinar si la PCT és útil com a marcador per al desescalat empíric del tractament antibiòtic.
- 3- Veure si aquest protocol repercuteix en l'estada a UCIP i a l'hospital.
- 4- Determinar la seguretat del protocol de desescalat basat en PCT.

MATERIAL I MÈTODE

4-Material i mètode:

4.1 Primer estudi

Es va dissenyar un estudi prospectiu i observacional dels pacients menors de 2 anys, afectes de bronquiolitis aguda, que van acudir a urgències, i que van precisar ingrés a la planta d'hospitalització o a la UCIP de l'hospital Sant Joan de Déu, des de setembre 2012 fins setembre 2013.

L'escala BROSJOD i l'escala de Wood-Downes modificada per Ferrés van ser determinades a l'ingrés, a les 24h i a les 48h per 2 metges diferents, cecs a les dades de l'altre investigador. A més, es va usar l'opinió d'un expert que va classificar la gravetat dels pacients segons l'historial clínic, també de forma cega al valor de l'escala.

Per a la validació de l'escala es va realitzar l'avaluació de diferents tests estadístics:

- Estudi de la fiabilitat: on es calcula la concordança entre dues valoracions de l'escala realitzades per observadors independents. Aquest anàlisi permet comprovar si és una mesura fiable independentment de qui faci la valoració. Per fer-ho, es van utilitzar diferents índexs: el coeficient de correlació de concordança (CCC)^{171,172} i l'Índex de Desviació Total 90% (TDI 90%) quan la variable fou continua^{173,174} o l'índex Kappa quan fou qualitativa¹⁷⁵. Es van considerar valors adequats quan l'índex Kappa fou $> 0,6$.
- Estudi de la consistència interna: considera la fiabilitat dels ítems que formen part de l'escala. Permet detectar si hi ha algun ítem no informatiu que es pugui treure de l'escala sense perdre informació important. Aquesta

avaluació es realitzà mitjançant el coeficient α de Cronbach¹⁷⁶, les correlacions ítem-total i ítem-resta¹⁷⁷ i l'índex Kappa¹⁷⁵. Es van considerar valors adequats quan α de Cronbach fou $> 0,7$, les correlacions ítem-total i ítem-resta van ser $> 0,2$ i l'índex Kappa $> 0,6$.

- Anàlisi de la validesa (com a estudi diagnòstic): pretén comparar els resultats de l'escala amb un gold estàndard; en aquest cas va ser l'opinió d'un expert. Aquest va classificar els pacients en 3 grups de gravetat segons evolució clínica, necessitat de suport i gravetat de cada moment, sense tenir coneixement del valor de l'escala. Això permet veure si l'escala és apropiada per a mesurar la gravetat de la bronquiolitis. Aquest estudi es va fer mitjançant models predictius i es calculà el volum sota la superfície (VUS)^{178,179}, l'estimació de probabilitats de bona classificació i l'estimació dels valors predictius. Tenint en compte l'opinió de l'expert, es va construir una matriu de costos per valorar els punts de tall existents i construir uns nous punts amb major sensibilitat, especificitat i valors predictius^{180,181}. Es van considerar valors adequats quan el VUS fou $> 0,8$.
- Anàlisi de la validesa (com a estudi pronòstic): avalua la capacitat de l'escala en predir certs esdeveniments; en aquest cas la ventilació mecànica, el temps d'estada a UCIP i el temps d'hospitalització total. S'analitzà mitjançant una regressió logística¹⁸².
- Estudi d'associació amb el test Wood-Downes (WD): es va realitzar per veure la relació amb el test WD, ja validat per a la valoració de l'asma. S'analitzà mitjançant el coeficient Tau de Kendall¹⁸³.

4.2 Segon estudi

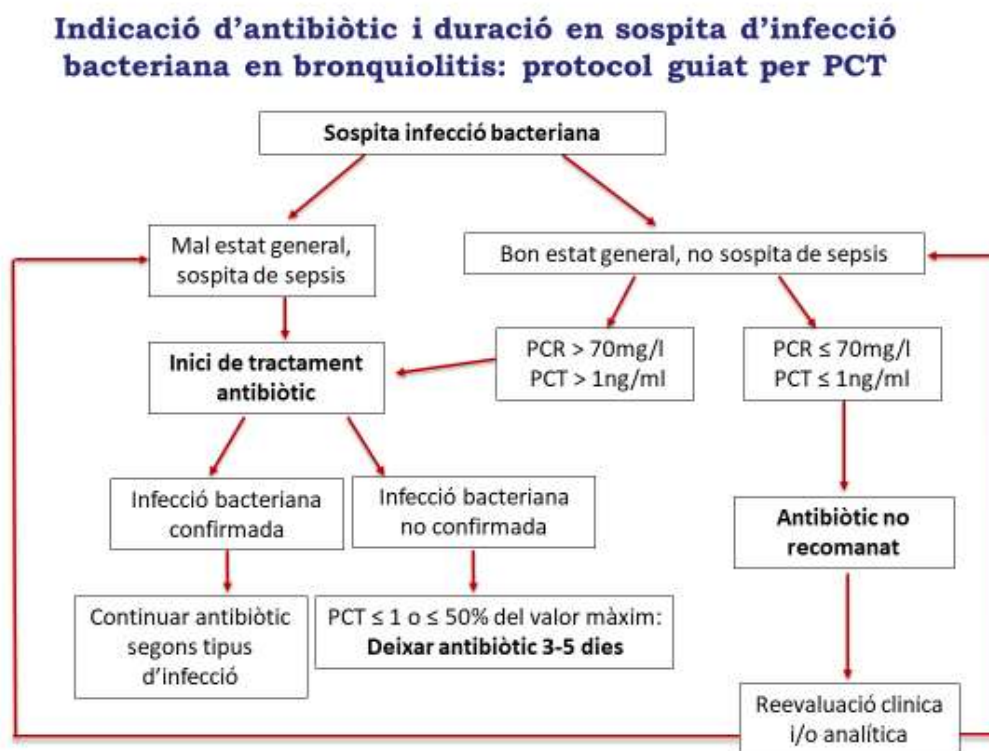
Es realitzà un estudi prospectiu i observacional dels pacients menors d'1 any afectes de bronquiolitis aguda i amb sospita clínica de sobreinfecció bacteriana, que van ingressar a la UCIP de l'Hospital Sant Joan de Déu, des de setembre de 2010 fins a setembre de 2017. Els pacients amb nivells de PCT superiors a 1 ng/ml van ser inclosos en l'anàlisi estadístic del desescalat antibiòtic.

Es van excloure els pacients que venien d'altres centres amb tractaments antibiòtics ja iniciats, pacients sense possibilitat de seguiment després de l'alta de UCIP i pacients amb immunodeficiències primàries o secundàries.

Es van recollir dades demogràfiques (el sexe i l'edat a l'ingrés), comorbilitats, escala de gravetat Pediatric Risk Score of Mortality III (PRISM-III)¹⁸⁴, escala BROSIJOD, etiologia vírica de la bronquiolitis, dies d'ingrés a UCIP, dies d'ingrés a l'hospital, tractament rebut, necessitat de suport respiratori i dispositius invasius. Es va determinar també la durada del tractament antibiòtic, la positivitat dels cultius i la PCT durant les primeres 48h d'ingrés.

L'any 2014 es va implementar a la unitat un protocol de desescalat antibiòtic basat en la procalcitonina (PCT). En aquest estudi es van comparar 2 cohorts de pacients: de 2010 a 2014 i de 2015 a 2017 (pre i post implementació del protocol).

Figura 12. Protocol de desescalat antibiòtic basat en la PCT



Les variables independents van ser la taxa de prescripció antibiòtica, la duració del tractament i la taxa de desescalat.

La severitat de la bronquiòlitis es va definir mitjançant l'escala BROSJOD. Es van realitzar cultius de sang i orina en aquells pacients amb sospita de sèpsia, estudi amb cultiu de LCR en pacients amb presència de clínica neurològica i aspirat nasofaringi o rentat broncoalveolar en pacients amb sospita de pneumònia bacteriana, definida com radiografia de tòrax amb condensacions, febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i PCR ≥ 70 mg/dl i/o PCT ≥ 1 ng/ml.

Es va definir el desescalat antibiòtic com la disminució de l'espectre antibiòtic basat en l'aïllament d'una bactèria sensible a un antibiòtic diferent de l'usat empíricament, en el context d'un pacient amb bona evolució clínica i/o analítica.

La indicació de la finalització del tractament antibiòtic va dependre del tipus de IBI i l'estat clínic del pacient. En el nou protocol s'inclou com a criteri un descens dels nivells de PCT a les 48 hores d'inici del tractament (disminució del 50% del valor inicial o descens de PCT < 0,5 ng/mL) en els casos de IBI no confirmat.

RESUM DE RESULTATS

5-Resum de resultats:

5.1 Primer article

Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu: BROSJOD Score, Validation and Usefulness.

Mònica Balaguer, Carme Alejandre, David Vila, Elisabeth Esteban, Josep L. Carrasco, Francisco José Cambra, Iolanda Jordan.

Pediatric Pulmonology 2017; 52(4): 533-9

Impact Factor: 3,159

Quartil: Q1

Número de citacions: 9

Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu: BROSJOD Score, Validation and Usefulness

Mònica Balaguer, PhD,¹ Carme Alejandre, MD,¹ David Vila, MD,¹ Elisabeth Esteban, PhD,¹ Josep L. Carrasco, PhD,² Francisco José Cambra, PhD,¹ and Iolanda Jordan, PhD^{1,3*}

Summary. Objective: To validate the bronchiolitis score of Sant Joan de Déu (BROSJOD) and to examine the previously defined scoring cutoff. Patients and Methods: Prospective, observational study. BROSJOD scoring was done by two independent physicians (at admission, 24 and 48 hr). Internal consistency of the score was assessed using Cronbach's α . To determine inter-rater reliability, the concordance correlation coefficient estimated as an intraclass correlation coefficient (CCC) and limits of agreement estimated as the 90% total deviation index (TDI) were estimated. An expert opinion was used to classify patients according to clinical severity. A validity analysis was conducted comparing the 3-level classification score to that expert opinion. Volume under the surface (VUS), predictive values, and probability of correct classification (PCC) were measured to assess discriminant validity. Results: About 112 patients were recruited, 62 of them (55.4%) males. Median age: 52.5 days (IQR: 32.75–115.25). The admission Cronbach's α was 0.77 (CI95%: 0.71; 0.82) and at 24 hr it was 0.65 (CI95%: 0.48; 0.7). The inter-rater reliability analysis was: CCC at admission 0.96 (95%CI 0.94–0.97), at 24 h 0.77 (95%CI 0.65–0.86), and at 48 hr 0.94 (95%CI 0.94–0.97); TDI 90%: 1.6, 2.9, and 1.57, respectively. The discriminant validity at admission: VUS of 0.8 (95%CI 0.70–0.90), at 24 h 0.92 (95%CI 0.85–0.99), and at 48 hr 0.93 (95%CI 0.87–0.99). The predictive values and PCC values were within 38–100% depending on the level of clinical severity. Conclusion: There is a high inter-rater reliability, showing the BROSJOD score to be reliable and valid, even when different observers apply it. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 9999:1–7. © 2016 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: bronchiolitis; score.

Funding source: none reported.

INTRODUCTION

Bronchiolitis is one of the most common respiratory infection in children and evolution to respiratory failure is frequent.^{1–6}

Correct management of bronchiolitis demands reliable assessment of the clinical severity as objectively as possible.^{7–9} Different scores have been designed,^{7–10} but most of them are extrapolated from asthma scores, and modified for younger children. Wood Downes (WD) score has been commonly used for bronchiolitis severity classification, unless it was firstly validated to grade respiratory distress severity in asthmatic patients.⁷

Sant Joan de Déu Hospital bronchiolitis score (BROSJOD) was designed in 1999. It aimed to objectify patient severity into degrees, in order to determine what kind of support was needed depending on the value obtained¹¹ (Table 1).

Our objective was to validate the score as a severity diagnostic tool. Secondary aims: (i) To determine prognostic capacity in order to predict patient evolution, need for ventilation support, need for pediatric intensive care unit (PICU), hospital length of stay (LOS), and mortality; (ii) to compare the score with the WD scale.

¹Pediatric Critical Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Pg. Sant Joan de Déu n°2, Esplugues de Llobregat 08950, Barcelona, Spain.

²Biostatistics, Public Health Department, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

³Pediatric, Intensive Care Unit, CIBERESP, Agrupación Hospitalaria Clínic-Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

Financial Disclosure: The remaining Authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

*Correspondence to: Iolanda Jordan, PhD, Pediatric Critical Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Pg. Sant Joan de Déu n°2, Esplugues de Llobregat 08950, Barcelona. E-mail: ijordan@hsjdbcn.org

Received 26 February 2016; Revised 15 June 2016; Accepted 18 July 2016.

DOI 10.1002/ppul.23546

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

TABLE 1—Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu Description

Wheezes/rales	0: no 1: expiratory wheezes, inspiratory rales 2: expiratory and inspiratory wheezes/rales			
Indrawing	0: no 1: subcostal, lower intercostal 2: previous + supraclavicular + nasal flaring 3: previous + upper intercostal + tracheal tug			
Air entry	0: normal 1: regular and symmetric 2: asymmetric 3: very reduced			
Oxygen saturation	Without O ₂		With O ₂	
	0: >95%		1: >94% with FiO ₂ ≤ 40%	
	1: 91–94%		2: <94% with FiO ₂ > 40%	
	2: <90%			
RR (rpm)	0	1	2	3
<3 m	<40	40–60	60–70	>70
3–12 m	<30	30–50	50–60	>60
12–24 m	<30	30–40	40–50	>50
HR (bpm)				
<1 year	<130	130–150	150–170	>170
1–2 years	<110	110–120	120–140	>140

0–5, minor crisis; 6–10, moderate crisis; 11–16, severe crisis; O₂, oxygen; FiO₂, fraction of inspired oxygen; RR, respiratory rate; HR, heart rate; rpm, respirations per minute; bpm, beats per minute.

PATIENTS AND METHODS

Setting and Population

It was a prospective and observational study, from September 2012 to August 2013.

Patients younger than 2 years old admitted to hospital Sant Joan de Déu (Emergency Department –ED–, ward or PICU) with acute bronchiolitis were included. Bronchiolitis was defined as the first acute episode of respiratory disorder with wheezes and rales, in children under 2 years old, with previous history of rhinorrhoea and low-grade fever.³ Exclusion criteria were: chronic lung and cardiac diseases (neuromuscular disease, cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, congenital heart disease) and intubation before admission in this specific episode.

Instrument Description (BROSJOD Score)

The signs and symptoms measured in the BROSJOD were determined by a medical team at Sant Joan de Déu Hospital.¹¹ The variables of the score are shown in Table 1.

Wheezes and rales, indrawing, air entry, and respiratory rate (RR), were determined by clinical examination. Oxygen saturation and heart rate (HR) were objectified by pulseoxymetry.

The score included wheezes and rales due to patients with bronchiolitis could appear with one and/or two

symptoms. Oxygen saturation was included because cyanosis determined by clinical data is a late sign of hypoxemia. Values of RR and HR were classified according to 95% normality percentiles.

The score values range from 1 to 16. A higher score indicates a more serious condition. A stratification by categories was done: mild crisis (values from 1 to 5), moderate crisis (from 6 to 10), and severe crisis (from 11 to 16).

Variables

Demographic and clinical data were recorded: age, gender, risk factors (prematurity, low weight at birth, immunodeficiency), Respiratory Syncytial Virus (RSV) immunoprophylaxis, community or nosocomial infection, etiology (RSV, Rhinovirus, Adenovirus, Metapneumovirus, Influenzae), Pediatric Risk of Mortality Score III (PRISM III),¹² and bronchiolitis stratification according to severity. Prognostic data registered was: invasive mechanical ventilation (IMV) and non-invasive ventilation (NIV) requirements (it did not include high flow nasal cannulae), hospital and PICU LOS and mortality.

The BROSJOD score was calculated by two blinded different physicians (one fellow and one staff physician, with a totally of 12 physicians, at ED, ward or PICU). It was done when the patient was calmed down, in normothermia and independently of the oxygen supplementation (the score includes different stratification based on the oxygen requirement). Score was recorded at admission, and at 24 and 48 hr after admission, on the setting where the patient was. WD Score was registered only at time of admission.⁷

Data Analysis

Descriptive statistic analysis of data was performed: quantitative variables were described by mean and standard deviation or median and interquartile range (IQR), depending on the variable distribution. Frequencies and percentages were used for qualitative variables.

Several statistical analyses were conducted:

Internal consistency was assessed using: (i) Cronbach's α ; (ii) the item-total (to analyze the correlation between the item and the total of the score) and item-rest correlations (to analyze the correlation between item and the score without this item); and (iii) Kappa index (to assess qualitative concordance of the score severity level). Reliability was determined with these data. A Cronbach's α result greater than 0.7 was considered suitable, and correlation values of item-total and item-rest greater than 0.2 resulted in an appropriate item to measure the analyzed characteristic.^{13,14}

Inter-rater reliability was evaluated by appraising the concordance between two independent determinations

obtained by two clinicians. The degree of concordance was assessed by the concordance correlation coefficient (CCC) estimated as the appropriate intraclass correlation coefficient¹⁵ and the limits of agreement estimated as the 90% total deviation index (TDI).^{16,17} A 90% TDI value indicates the maximum absolute difference between two observers in 90% of cases. After that, the agreement of the 3-level classification of bronchiolitis severity was determined using the Kappa index. A Kappa index result above 0.6 was considered suitable.¹⁸

To assess the validity of the score, the measures of the two observers were combined using the predictions from a linear mixed effects model (LMM). A LMM accounts for the within-subjects correlation between the two observer's measures and allows combining them by using the best linear unbiased predictor (BLUP).¹⁹

Construct validity was evaluated in two ways:

- (1) Convergent validity. It is expected a significant and moderate or substantial association between the BROSJOD score (3-level scale) and WD test. The association is appraised by estimating Kendall's tau test.^{19–26}
- (2) Discriminant validity. To assess the discrimination ability of the BROSJOD score optimal cut-off values were calculated by minimizing a cost function. A generalization of the area under the ROC curve, the volume under the surface (VUS), was determined.²⁷ A VUS value greater than 0.8 was considered good test discrimination. The probabilities of correct classification (PCC) and predictive values were also estimated

The *criterion validity* was analyzed in two ways:

- (1) Concurrent validity. This was carried out by analyzing the degree of agreement between the expert opinion and the BROSJOD score predictions using the 3-level scale (mild, moderate, and severe) for all subjects. The expert classified cases as mild, moderate, or severe based on the clinical data and subject evolution. This classification was done in a blind way to other clinical data and to the assistant physicians, and recruited at admission, 24 and 48 hr.
- (2) Predictive validity. Assessment of the degree of association between the BROSJOD score and future events as need for mechanical ventilation (either invasive or non-invasive), PICU admission, PICU and hospital LOS, and mortality. Logistic and linear regressions were applied and likelihood ratio test was used to determine the significance of the association between the outcomes and the covariates. The BROSJOD score was introduced in the model as covariate using the 3-level scale based on optimal cut-offs. When a significant association was found, post hoc comparisons among the BROSJOD score levels were carried out using Tukey's method.

A *P*-value under 0.05 was considered statistically significant; the 95% confidence intervals (CI) were estimated. Statistical analysis was performed with R software.²⁸

The Institutional Review Boards of Sant Joan de Déu Hospital approved this analysis.

Consent for data collection was obtained from all parents/guardians.

RESULTS

Patient Characteristics

One hundred twelve patients were recruited. General characteristics were: mean age of 81.06 days (\pm SD 70.22), 55% males, 21.5% presenting some risk factor, 4% received RSV immunoprophylaxis, and 74.5% were due to RSV. PRISM III mean value was 2.04 (\pm SD 2.95). The stratification of the sample according to BROSJOD score was mild 51 patients (45%), moderate 29 (25%), and severe 32 (28%). Ventilation support (IMV or NIV) was required in 59% cases; among the mild cases 19% required ventilation support, 66% in moderate cases, and 94% in severe ones. The median LOS was 7 days (IQR 7–16.25 days) and median PICU LOS was 5 days (IQR 3–9.5 days). No patients died.

Internal Consistency

The internal consistency study showed a Cronbach's α of 0.77 (95%CI: 0.71–0.82) at admission, 0.65 (95%CI: 0.48–0.7) at 24 hr, and 0.68 (95%CI: 0.51–0.78) at 48 hr. This Cronbach's α value decreased at admission when indrawing and air entry were excluded, by 0.71 (95%CI 0.63–0.77) and 0.69 (95%CI 0.60–0.76), respectively; at 24 hr, when respiratory rate (RR), indrawing and air entry were ruled out, 0.57 (95%CI 0.40–0.68), 0.53 (95%CI 0.33–0.66), 0.55 (95%CI 0.31–0.69); and at 48 hr, when air entry was excluded, 0.56 (95%CI 0.34–0.70). None of these decreases was statistically significant.

Results for item-total item demonstrated a good correlation between each item with respect to the total score, with values >0.2 at the three stages. Although the item-rest correlation was correct at admission time, it was not at 24 and 48 hr for different variables. The correlation for wheezing, oxygen saturation, and heart rate (HR), at 24 hr, and for wheezing and HR at 48 hr were under 0.2 (Table 2).

The Kappa index showed a high concordance between the two clinicians' severity items (Table 2).

Inter-Rater Reliability

Regarding the concordance between the two determinations of the score, the CCC showed very high values:

Pediatric Pulmonology

0.96 (95%CI 0.94–0.97) at admission and 0.94 (95%CI 0.90–0.97) at 48 hr, indicating an excellent degree of agreement. In contrast, a CCC of 0.77 (95%CI 0.65–0.86) was obtained at 24 hr, showing good agreement although lower than the others.

This result is reinforced with 90% TDI estimate, which yielded values around 1.6 at admission and 48 hr. This value indicates that in 90% of cases the maximum difference between two observer's values of the score will be 1.6 units. TDI 90% at 24 hr was superior, with a value of 2.92 units.

The agreement analysis with the scale of three qualitative categories (mild, moderate, and severe) yielded kappa index values of 0.84 (95%CI 0.76–0.91) at admission, 0.82 (95%CI 0.68–0.95) at 24 hr, and 0.90 (95%CI: 0.78–1) at 48 hr. Thus, agreement was also high when using the qualitative scale.

Validity

The new optimal cut-off values for classifying the severity of bronchiolitis were: mild for values from 0 to 6, moderate for values from 7 to 9, and severe for those scoring 10 or higher (Table 3).

When VUS was computed using expert opinion and score values, it showed a high discrimination ability to differentiate between the different levels of severity. Specifically, the VUS estimates were 0.80 (95%CI 0.70–0.90) at admission, 0.92 (95%CI 0.85–0.99) at 24 hr, and 0.93 (95%CI 0.87–0.99) at 48 hr, as represented in Figure 1.

Additionally, we found a significant association between all degrees of the BROSJOD score and the WD score, indicated by the Kendall's tau values of 0.66

(95%CI 0.56–0.75, $P < 0.01$) at admission, 0.62 (95%CI 0.53–0.70, $P < 0.01$) at 24 hr, and 0.63 (95%CI 0.53–0.70, $P < 0.01$) at 48 hr.

The concordance between the classification scores generated by the scale and those proposed by the experts' opinions was high, as indicated by estimation of the Kappa index: 0.84 (95%CI 0.78–0.90) at admission, 0.80 (95%CI 0.68–0.92) at 24 hr, and 0.84 (95%CI 0.70–0.97) at 48 hr (Table 4).

Table 5 shows the PCC for each grade of severity and their predictive values. PCC values ranged from 68.97% for mild patients at 24 hr up to 100% for severe patients at 48 hr, indicating a strong capacity to discriminate the severity of bronchiolitis. The predictive values are high for the mild and severe categories, all of them greater than 80%. In contrast, these probabilities are lower for the moderate category with values between 55% and 75%.

A significant association between BROSJOD score levels and need for IMV was found. For mild range scores 19% of patients required IMV, for moderate scores 66% and 94% for severe scores. There was no correlation in relation to the need for NIV, $P = 0.16$.

A significant correlation between the PICU LOS and the severity of bronchiolitis predicted by the score was demonstrated ($P < 0.001$) as well as for the hospital LOS ($P < 0.001$) (Table 6).

DISCUSSION

BROSJOD score has been used to classify the clinical severity of acute bronchiolitis since its publication.¹¹ This score has demonstrated a good internal consistency, inter-rater reliability, and validity. Although the initial cut-off values were intuitively defined, they

TABLE 2—Results for Item-Total Item and Item Rest, and Kappa Index

Time point	Item	Item-total item correlation (95%CI)	Item-item rest correlation (95%CI)	Kappa index (95%CI)
Admission	Wheezes	0.63 (0.54–0.70)	0.49 (0.38–0.58)	0.75 (0.56–0.94)
	Indrawing	0.78 (0.72–0.84)	0.63 (0.55–0.71)	0.81 (0.62–1.00)
	Air entry	0.82 (0.77–0.86)	0.69 (0.61–0.75)	0.84 (0.65–1.00)
	O ₂ saturation	0.69 (0.62–0.76)	0.55 (0.45–0.63)	1.00 (0.81–1.00)
	RR	0.55 (0.46–0.64)	0.36 (0.24–0.47)	1.00 (0.81–1.00)
	HR	0.62 (0.53–0.69)	0.42 (0.30–0.52)	0.99 (0.80–1.00)
24 hr	Wheezes	0.53 (0.41–0.63)	0.30 (0.15–0.43)	0.57 (0.32–0.82)
	Indrawing	0.72 (0.64–0.79)	0.55 (0.43–0.65)	0.73 (0.48–0.97)
	Air entry	0.57 (0.46–0.67)	0.36 (0.22–0.49)	0.49 (0.25–0.74)
	Hb saturation	0.42 (0.28–0.54)	0.24 (0.09–0.38)	1.00 (0.75–1.00)
	RR	0.69 (0.60–0.77)	0.49 (0.36–0.60)	1.00 (0.75–1.00)
	HR	0.65 (0.55–0.73)	0.34 (0.19–0.47)	0.99 (0.74–1.00)
48 hr	Wheezes	0.55 (0.43–0.65)	0.29 (0.15–0.43)	0.70 (0.42–0.97)
	Indrawing	0.81 (0.74–0.85)	0.66 (0.57–0.74)	0.85 (0.57–1.00)
	Air entry	0.76 (0.68–0.82)	0.62 (0.52–0.71)	0.75 (0.48–1.00)
	Hb saturation	0.58(0.46–0.67)	0.40 (0.26–0.52)	1.00 (0.72–1.00)
	RR	0.61 (0.51–0.70)	0.38 (0.23–0.50)	1.00 (0.72–1.00)
	HR	0.42 (0.29–0.54)	0.14 (–0.02–0.29)	1.00 (0.72–1.00)

95%CI, 95% confidence interval; O₂, oxygen; RR, respiratory rate; HR: heart rate.

Pediatric Pulmonology

TABLE 3—Optimal Cut-Off Values for Severity of Bronchiolitis Classification

Time point	Limit	Cut-off (95%CI)
Admission	Lower	6.75 (6.69–6.81)
	Upper	8.73 (8.60–8.87)
24 hr	Lower	6.06 (6.02–6.11)
	Upper	8.89 (8.82–8.97)
48 hr	Lower	5.93 (5.87–5.99)
	Upper	8.85 (8.62–9.09)

95%CI, 95% confidence interval.

were suboptimal, so more optimal cut-offs have been provided.

Unlike other scores designed for the assessment of asthmatic patients and extrapolated for bronchiolitis,⁸ the BROSJOD brings the RR and HR classified according to the age of the patient into the score. In addition, it not only considers the cyanosis of these patients,^{29,30} but also oxygen saturation by pulseoximetry. This study objectively explores the utility of the BROSJOD score and its prognostic value.

The score validation showed a Cronbach's α value of 0.7 (acceptable consistency). The most important score items at admission, at 24 hr, and at 48 hr (their exclusion meant a Cronbach's α decrease) were air intake and the presence of indrawing. The exclusion of HR at 48 hr increased the internal consistency of the score, probably due to the many factors that can influence this variable. Item-total correlations and item-rest showed very acceptable values, justifying the presence of all the items in the questionnaire.

According to the analysis of concordance, more "subjective" items (wheezing, indrawing, and air inlet)

TABLE 4—Concordance Between the Classification Scores and the Expert Opinions, Kappa Index Value

Cut-off	Time point	Kappa index (95%CI)
Standard	Admission	0.67 (0.57–0.76)
	24 hr	0.53 (0.36–0.70)
	48 hr	0.70 (0.53–0.86)
Optimal	Admission	0.84 (0.78–0.90)
	24 hr	0.80 (0.68–0.92)
	48 hr	0.84 (0.70–0.97)

95%CI, 95% confidence interval.

tended to show slightly lower concordance than the "objective" items (oxygen saturation, the RR, and HR). In relation to the inter-rater reliability, the analysis provided high values. Additionally, the validation analysis showed that the score has a good ability to predict the condition of the patient.

Original breakpoints for the BROSJOD score were obtained subjectively; this study has shown that those breakpoints do not optimally classify the patients. New breakpoints significantly improve classification and prediction of the state of the patient.

In fact, the prediction about the need for intubation showed statistical significance between the severity of the score and the likelihood of IMV with good correlation.^{31,32}

In the same way, PICU and hospital LOS have a highly significant relationship, with the seriousness of the score being, therefore, a predictor of these. In relation to the WD⁷ score, there was correlation between categories of the BROSJOD and WD score, indicating convergent validity. However, the WD was not designed for bronchiolitis diagnosis because it did not consider the variability of two parameters with great importance in the assessment of bronchiolitis: RR and HR.

The Tal score³³ is another validated score for mild bronchiolitis, which considered the presence of obstruction but did not categorize patients regarding severity. Moreover, its methodology did not provide analysis of internal consistency or validity,³⁴ and Cronbach's α value of 0.6 was questionable.³⁵ Values increased in the modified Tal scale,³⁶ but they were still lower than the BROSJOD score. The kappa index value was excellent, 0.72 (95%CI: 0.63–0.83) for the Tal score and 0.70 (95%CI: 0.63–0.76) for the modified Tal score, but lower than in our study at each time point: Kappa was 0.84 at admission, 0.82 at 24 hr, and 0.9 at 48 hr.

The validation study carried by Duarte-Dorado et al. was about the Modified Wood's Clinical Asthma score (M-WCAS). It was mainly designed for patients admitted to a PICU but did not use the RR or the HR, which are very important data according to our study.

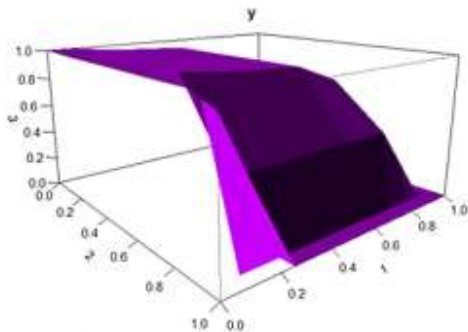


Fig. 1. Volume under the surface results at different analyzed time points. VUS: volume under surface, 95%CI: confidence interval 95%, h: hours. Axes 1, 2, and 3 indicate the probability of good classification of classes: mild (1), moderate (2), and severe (3), respectively.

TABLE 5—Probabilities in Each Situation Showing Good Classification

Cut-off	Time point	Probability	Good classification probability (95%CI)	Predictive values (95%CI)	
Standard	Admission	P (S = mild Exp = mild)	47.06 (33.16–61.40)	100.00 (85.75–100.00)	
		P (S = moder Exp = mod)	85.71 (66.44–95.32)	38.10 (26.41–51.23)	
		P (S = sever Exp = severe)	61.29 (42.29–77.58)	82.61 (60.45–94.28)	
	24 hr	P (S = mild Exp = mild)	37.93 (21.30–57.64)	100.00 (71.51–100.00)	
		P (S = moder Exp = mod)	100.00 (87.66–100.00)	54.90 (40.45–68.62)	
		P (S = sever Exp = severe)	44.44 (13.70–78.80)	100.00 (39.76–100.00)	
	48 hr	P (S = mild Exp = mild)	71.43 (53.48–84.76)	100.00 (86.28–100.00)	
		P (S = moder Exp = mod)	100.00 (78.20–100.00)	55.56 (35.64–73.96)	
		P (S = sever Exp = severe)	50.00 (6.76–93.24)	100.00 (15.81–100.00)	
	Optimal	Admission	P (S = mild Exp = mild)	72.55 (58.02–83.67)	100.00 (90.51–100.00)
			P (S = moder Exp = mod)	75.00 (54.78–88.57)	55.26 (38.48–71.01)
			P (S = sever Exp = severe)	90.32 (73.10–97.47)	80.00 (62.54–90.94)
24 hr		P (S = mild Exp = mild)	68.97 (49.05–84.02)	90.91 (69.38–98.41)	
		P (S = moder Exp = mod)	92.86 (75.04–98.75)	72.22 (54.57–85.21)	
		P (S = sever Exp = severe)	88.89 (51.75–99.72)	100.00 (63.06–100.00)	
48 hr		P (S = mild Exp = mild)	88.57 (72.32–96.27)	91.18 (75.19–97.69)	
		P (S = moder Exp = mod)	80.00 (51.37–94.69)	75.00 (47.41–91.67)	
		P (S = sever Exp = severe)	100.00 (39.76–100.00)	100.00 (39.76–100.00)	

Probabilities in each situation showing predictive values. 95%CI, 95% confidence interval; S, standard; Exp, expert opinion; Mod, moderate.

Another score for bronchiolitis in children called the AB Severity Scale (ABSS) has been described and validated.³⁷ This scale assesses similar variables than BROSJOD but not air inlet or oxygen saturation. In our study, air inlet was very important, modifying the value of Cronbach's α at admission, at 24 hr, and at 48 hr. Regarding oxygen saturation, it is considered an important variable to discriminate the respiratory failure severity. The internal consistency of the ABSS was 0.78, which is similar to the BROSJOD, but inter-observer concordance was lower, with a Kappa index of 0.68 at admission.

An exhaustive review of all bronchiolitis scores was published in 2014, including a revision of the positive and negative aspects.¹⁰ The conclusion was that none of the scores presented sufficient quality in the validation for use. The BROSJOD score meets all the inclusion criteria put forward in that review. Our score achieves 14 of 15 quality criteria that the review required (validity 4/4, reliability 5/5, and utility 5/6). It is also a discriminative and predictive score and permits ongoing evaluation. The BROSJOD score has been validated with a large number of patients, with the adequate age range and for the pathology which it was created.

However, our study has certain limitations, the most important of which is its subjectivity in the assessment of the variables of the score, requiring specific knowledge and training. Clinicians need some experience in order to calculate the score correctly. Although our population represented different severities, it is remarkable that nearly 30% of patients presented a severe bronchiolitis. The sample size and the inclusion

Pediatric Pulmonology

TABLE 6—Length of Stay in PICU and Hospital According to Severity

Score prediction	PICU LOS mean, 95%CI	P	Hospital LOS mean, 95%CI	P
Mild	1.32 (0.75–2.40)	0.001	3.32 (1.23–6.42)	0.001
Moderate	3.79 (2.42–5.16)		9.29 (6.81–11.98)	
Severe	6.83 (5.40–8.26)		13.37 (10.98–15.77)	

of only one hospital may also make it difficult to extrapolate the results to the general population. Future studies should take into account these aspects to improve matters.

CONCLUSIONS

The results obtained encourage the use of the BROSJOD score. This score provides a valid measure of illness severity, is easily recordable, and allows observation of evolution over time and by different observers. It is a useful tool for objective communication among professionals and for the referral of patients, and it is easy for training personnel to use.

ACKNOWLEDGMENTS

Thanks to Drs. J. Caritg, M. Pons, J. Ortega, and C. Luaces for describing the initial score and publishing it in *Archivos de Pediatría*. Thanks also to the Hospital Sant Joan de Déu for their trust in us to validate the score.

REFERENCES

- Su SC, Chang AB. Improving the management of children with bronchiolitis: the updated American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline. *Chest* 2014;146:1428-1430.
- Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants less than 1 year of age presenting with a first time episode. Cincinnati, OH: Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2006. p 13.
- McConnochie KM. Bronchiolitis: what's in the name? *Am J Dis Child* 1993;137:11-13.
- Callen M, Torregrosa MJ, Bamonde L y Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de Bronquiolitis Diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-4). Available in: www.aepap.org/gvr/protocolos.htm
- López A, Casado-Flores J, Martín MA, Espínola B, de la Calle T, Serrano A, García MA. Bronquiolitis grave. Epidemiología y evolución de 284 pacientes. *An Pediatr (Barc)* 2007;67:116-122.
- 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;307:397-400.
- Wood D, Downes J, Leeks K. A clinical scoring system for diagnosis of respiratory failure. *Am J Dis Child* 1972;123:227-228.
- Ferres J. Comparison of two nebulized treatments in wheezing infants. *Eur Respir J* 1988;1:306.
- Taussig LM, Castron O, Beaudry PH, Foxx WW, Bureau M. Treatment of laryngotracheobronchitis (croup). Use of intermittent positive-pressure breathing and racemic epinephrine. *Am J Dis Child* 1975;129:790-793.
- Bekhof J, Reimink R, Brand Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev* 2014;15:98-112.
- Caritg J, Ortega J, Artigas S, Pons M, Mainou C, Camarasa F. Bronquiolitis. Aspectos novedosos actuales. Pauta de actuación. *Arch Pediatr* 1999;50:104-111.
- Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med* 1996;24:743-752.
- Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of test. *Psychometrika* 1951;16:297-334.
- Everitt BS. *The Cambridge dictionary of statistics*, 2nd edition. Cambridge University Press; 2002. ISBN-13 978-0-511-78827-7.
- Carrasco JL, Jover L. Estimating the generalized concordance correlation coefficient through variance components. *Biometrics* 2003;59:849-858.
- Lin L. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989;45:255-268.
- Lin L. Total deviation index for measuring individual agreement with applications in laboratory performance and bioequivalence. *Stat Med* 2000;19:255-270.
- Landis J, Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.
- McCulloch CE, Searle SR, Neuhaus JM. *Generalized, linear, and mixed models*, 2nd edition. New York: John Wiley; 2008.
- Mossman D. Three-way ROCs. *Med Decis Making* 1999;19:78-89.
- Dreiseitl S, Ohno-Machado L, Binder M. Comparing three-class diagnostic tests by three-way ROC analysis. *Med Decis Making* 2000;20:323-331.
- Nakas CT, Alonzo TA, Yiannoutsos CT. Accuracy and cut-off point selection in three-class classification problems using a generalisation of the Youden index. *Stat Med* 2010;29:2946-2955.
- Skaltsa K, Jover L, Carrasco JL. Estimation of the diagnostic threshold accounting for decision costs and sampling uncertainty. *Biom J* 2010;52:676-697.
- Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934;26:404-413.
- Agresti A, Coull BA. Approximate is better than "exact" for interval estimation of binomial proportions. *Am Stat* 1998;52:119-126.
- Kendall MG. A new measure of rank correlation. *Biometrika* 1938;30:81-93.
- Skaltsa K, Jover L, Fuster D, Carrasco JL. Optimum threshold estimation based on cost function in a multistate diagnostic setting. *Stat Med* 2012;31:1098-1109.
- R Development Core Team. (2008). R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>
- Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983;71:13-18.
- Sánchez J, González C, Tato E, Korta J, Alustiza J, Arranz L, Guiso MA. Guía consensuada para el manejo de la bronquiolitis aguda = Bronquiolitis akutaren maneiatzeko gida adostua. *Boletín de la Sociedad Vasco-Navarra de pediatría = Euskal Herriko Pediatría Elkartearen aldizkaria* 2008;108:16-20.
- Lebel MH, Gauthier M, Lacroix J, Rousseau E, Buthieu M. Respiratory failure and mechanical ventilation in severe bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1989;64:1431-1437.
- Flamant C, Hallalel F, Nolent P, Chevalier JY, Renolleau S. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in children: from short mechanical ventilation to extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Pediatr* 2005;164:93-98.
- Puebla S, Bustos L, Valenzuela M, Hidalgo M, Alliu C, Moscoso G, Mora N. La escala de Tal como test diagnóstico y el diagnóstico clínico como gold standard en el síndrome bronquial obstructivo del lactante. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2008;10:45-53.
- McCallum GB, Morris PS, Wilson CC, Versteegh LA, Ward LM, Chatfield MD, Chang AB. Severity scoring systems: are they internally valid, reliable and predictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? *Pediatr Pulmonol* 2013;48:797-803.
- Conover WJ, Johnson ME, Johnson MM. A comparative study of tests for homogeneity of variances, with applications to the outer continental shelf bidding data. *Technometrics* 1981;23:351-361.
- Morosini F, Dalgalarrodo A, Gerolami A, Díaz S, Huguet A, Mele S, Prego J, Bello O. Estrategia de hospitalización abreviada en el síndrome bronquial obstructivo del lactante. Experiencia de tres años en Unidades de Terapia Inhalatoria. *Arch Pediatr Urug* 2012;83:103.
- Ramos JM, Cordon A, Galindo R, Urda A. Validación de una escala clínica de severidad de la bronquiolitis aguda. *An Pediatr (Barc)* 2014;81:3-8.

5.2 Resum dels resultats del primer article

5.2.1 Característiques epidemiològiques

Es van incloure un total de 112 pacients, 62 d'ells (55,4%) de sexe masculí, amb una mediana d'edat de 52,5 dies (RIQ 32,75–115,25). En 88 pacients (78,5%) no hi havia cap factor de risc, essent la prematuritat el més freqüent en 20 pacients (18%) i 4 pacients (3,5%) amb cardiopatia congènita. El principal agent causal fou el VRS en un 74,5% dels casos.

Segons l'escala BROJOD, 51 pacients (45%) van ser lleus, 29 pacients (25%) moderats i 32 pacients (28%) greus. La mediana d'estada a UCI va ser de 5 dies (RIQ 3-9,5 dies) i d'estada hospitalària de 7 dies (RIQ 7-16,25 dies).

5.2.2 Estudi de la fiabilitat

A continuació es presenten els valors de l'escala BROJOD que van recollir 2 metges diferents, en el mateix moment però de forma independent i cega (Taula 2). No es van observar grans diferències entre les valoracions; les mitjanes entre score 1 i 2 eren molt semblants, els intervals de confiança se superposaven i la diferència de mitjanes tenia una mitjana propera a 0.

El que sí es va observar fou que els valors de l'escala van ser superiors en els pacients ingressats a UCIP, intermedis pels de planta i inferiors pels pacients atesos a urgències sense requerir ingrés.

Taula 2. Mitjana, desviació típica i interval de confiança del 95% per cada valoració de l'escala en el moment de l'ingrés, i per la seva diferència en funció del lloc d'obtenció

Lloc obtenció	Variable	Mitjana	DS	IC 95%
Urgències	Score 1	4,31	1,28	3,85 ; 4,77
	Score 2	4,38	1,31	3,90 ; 4,85
	Dif (score1-score2)	-0,06	0,25	-0,15 ; 0,03
Planta pediatria	Score 1	6,62	2,63	5,03 ; 8,21
	Score 2	6,69	2,87	4,96 ; 8,43
	Dif (score1-score2)	-0,08	1,04	-0,70 ; 0,55
UCIP	Score 1	9,05	2,49	8,43 ; 9,66
	Score 2	8,97	2,49	8,32 ; 9,61
	Dif (score1-score2)	0,15	1,01	-0,12 ; 0,41

UCIP: Unitat de Cures Intensives Pediàtriques; DS: desviació estandard; IC 95%: interval de confiança 95%

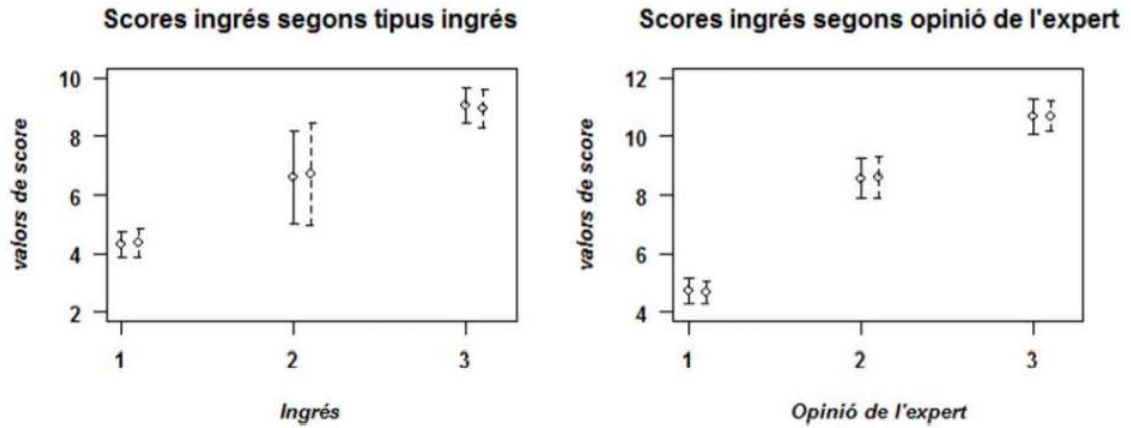
En la taula 3 s'observa que els valors de l'escala van augmentar amb la gravetat del pacient segons l'opinió de l'expert.

Taula 3. Mitjana, desviació típica i IC del 95% per cada valoració de l'escala en el moment de l'ingrés, 24h i 48h després, i per la seva diferència en funció de l'opinió de l'expert

Moment	Opinió expert	Variable	Mitjana	DS	IC 95%
Ingrés	Lleu	Score 1	4,73	1,55	4,29 ; 5,16
		Score 2	4,67	1,41	4,27 ; 5,06
		Dif (score1-score2)	0,06	0,65	-0,12 ; 0,24
	Moderat	Score 1	8,57	1,79	7,88 ; 9,27
		Score 2	8,58	1,69	7,87 ; 9,30
		Dif (score1-score2)	0,13	0,95	-0,27 ; 0,52
	Greu	Score 1	10,68	1,60	10,09 ; 11,26
		Score 2	10,70	1,42	10,17 ; 11,23
		Dif (score1-score2)	0	1,08	-0,40 ; 0,40
24h	Lleu	Score 1	4,90	1,52	4,32 ; 5,47
		Score 2	4,72	1,28	4,19 ; 5,25
		Dif (score1-score2)	0,16	1,03	-0,26 ; 0,58
	Moderat	Score 1	7,32	1,19	6,86 ; 7,78
		Score 2	7,43	0,92	7,07 ; 7,79
		Dif (score1-score2)	-0,11	0,88	-0,45 ; 0,23
	Greu	Score 1	10,33	1,41	9,25 ; 11,42
		Score 2	10,75	1,39	9,59 ; 11,91
		Dif (score1-score2)	-0,38	1,41	-1,55 ; 0,80
48h	Lleu	Score 1	4,31	1,79	3,70 ; 4,93
		Score 2	4,15	1,46	3,63 ; 4,67
		Dif (score1-score2)	0,21	0,93	-0,12 ; 0,54
	Moderat	Score 1	6,80	0,94	6,28 ; 7,32
		Score 2	7,00	0,88	6,49 ; 7,51
		Dif (score1-score2)	-0,29	0,47	-0,56 ; -0,02
	Greu	Score 1	11,00	1,15	9,16 ; 12,84
		Score 2	10,67	1,15	7,80 ; 13,54
		Dif (score1-score2)	0	0	0

DS: desviació estandard; IC 95%: interval de confiança 95%

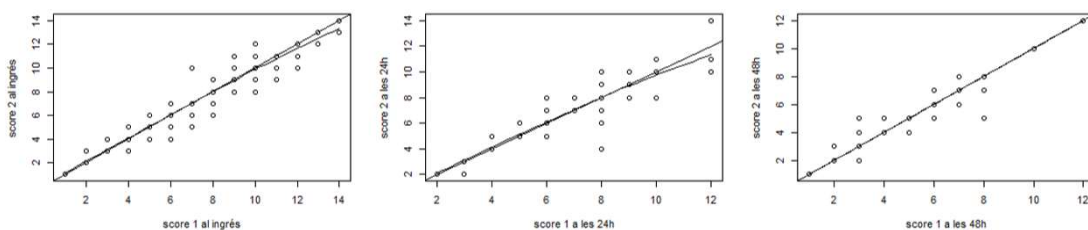
Figura 13. Gràfics dels valors del BROSJOD per cada valoració (valoració 1: línia contínua, valoració 2: línia discontinua) segons tipus d'ingrés (1: urgències, 2: planta, 3: UCIP) i opinió de l'expert (1: lleu, 2: moderat, 3: greu) en el moment de l'ingrés



En el moment de l'ingrés hi va haver una correlació elevada ($r = 0.96$, $IC = 0.94$; 0.97) entre els valors de l'escala de les dues valoracions.

Un comportament similar es va observar a les 24h ($r = 0.90$, $IC = 0.84$ 0.94) i a les 48h ($r = 0.94$, $IC = 0.89$ 0.96). En tots els moments, el model lineal subjacent de les dades es va ajustar bé a la bisectriu (recta de concordança), tal com es pot veure amb el model de regressió local estimat en la figura 14.

Figura 14. Gràfic de dispersió entre els valors de l'escala de les valoracions en cada moment (ingrés, 24 i 48 hores)



En realitzar la taula de contingència per avaluar la concordança entre el tipus d'ingrés i l'opinió de l'expert, es va observar que la majoria dels pacients considerats greus van ingressar a UCIP, mentre que els pacients lleus només van estar a urgències i no van requerir ingrés. El 25% dels pacients lleus que van ingressar a UCIP corresponien als lactants més petits (menors d'1 mes) que precisaven monitorització estricta o presentaven apnees.

Taula 4. Taula de contingència opinió de l'expert en relació al tipus d'ingrés

Opinió de l'expert

Tipus d'ingrés	Lleu	Moderat	Greus
Només urgències	32 (63%)	0	0
Planta	6 (12%)	5 (17%)	2 (6%)
UCIP	13 (25%)	24 (83%)	30 (94%)
TOTAL	51 (100%)	29 (100%)	32 (100%)

UCIP: Unitat de Cures Intensives Pediàtriques

Quan es va realitzar l'estudi del coeficient de correlació de concordança (CCC), es van observar valors molt elevats, propers a 1 (Taula 5).

Taula 5. Estimacions del coeficient de correlació de concordança (CCC) per cada moment, amb totes les dades (Global) i pels diferents nivells d'opinió de l'expert (Exp)

Moment	Opinió expert	CCC	IC 95%
Ingrés	Global	0,96	0,94 ; 0,97
	Exp lleu	0,91	0,84 ; 0,94
	Exp moderat	0,85	0,70 ; 0,93
	Exp greu	0,74	0,53 ; 0,87
24 hores	Global	0,90	0,85 ; 0,94
	Exp lleu	0,74	0,50 ; 0,87
	Exp moderat	0,66	0,39 ; 0,82
	Exp greu	0,50	-0,14 ; 0,85
48 hores	Global	0,94	0,90 ; 0,97
	Exp lleu	0,84	0,70 ; 0,92
	Exp moderat	0,84	0,61 ; 0,94
	Exp greu	*	*

* no es pot estimar per manca de dades

IC 95%: interval de confiança 95%

Es va estimar també l'índex total de desviació del 90% i del 99% (TDI 90% i 99%) global i un TDI 90% i 99% per cada nivell d'opinió de l'expert, amb una confiança del 95%. En el cas global, a l'ingrés, el 90% de les diferències entre les valoracions estaven per sota de 1,6 punts i el 99% per sota de 2,49 punts (Taula 6).

Taula 6. Índex total de desviació (TDI) del 90 i del 99% per cada moment, amb totes les dades (Global) i pels diferents nivells d'opinió de l'expert (Exp)

Moment	Opinió expert	TDI 90%	TDI 99%
Ingrés	Global	1,60	2,49
	Exp lleu	1,21	1,88
	Exp moderat	1,77	2,76
	Exp greu	2,03	3,16
24 hores	Global	1,91	2,97
	Exp lleu	1,95	3,03
	Exp moderat	1,65	2,56
	Exp greu	2,66	4,15
48 hores	Global	1,54	2,39
	Exp lleu	1,76	2,74
	Exp moderat	0,99	1,52
	Exp greu	*	*

* no es pot estimar per manca de dades

Tal i com s'observa en l'anàlisi anterior, el grau de concordança va ser elevat. No van existir grans diferències quantitatives entre les puntuacions atorgades. No obstant, les puntuacions de l'escala tenien una interpretació qualitativa en tres categories: de 0 a 5 (crisi lleu), de 6 a 10 (crisi moderada) i de 11 a 16 (crisi greu).

A continuació es va realitzar un anàlisi de concordança qualitatiu per valorar si, tot i detectar diferències moderades en l'escala quantitativa, aquestes es podien traduir en discordances en la classificació qualitativa dels pacients. Això es va realitzar mitjançant l'índex Kappa.

Els resultats van indicar que, en tots tres moments, la concordança entre valoracions es podia considerar molt bona (Taula 7).

Taula 7. Índex Kappa per cada moment

	Índex Kappa	IC 95%
Ingrés	0,84	0,76 ; 0,91
24 hores	0,82	0,68 ; 0,95
48 hores	0,90	0,78 ; 1

IC 95%: interval de confiança 95%

En les taules de contingència següents es pot comprovar que la majoria de dades concorden i, en cas de no fer-ho del tot, el canvi va ser de com a màxim 1 categoria.

Taula 8. Taules de contingència entre valoracions per l'escala qualitativa a l'ingrés, 24 i 48h

Score 2 a l'ingrés

Score 1 a l'ingrés	0-5	6-10	11-16
0-5	32	3	0
6-10	3	42	5
11-16	0	6	14

Score 2 a les 24 hores

Score 1 a les 24 hores	0-5	6-10	11-16
0-5	16	3	0
6-10	2	35	1
11-16	0	1	3

Score 2 a les 48 hores

Score 1 a les 48 hores	0-5	6-10	11-16
0-5	25	1	0
6-10	2	21	0
11-16	0	0	1

5.2.3 Estudi de la consistència interna

En la taula 9 es mostren els càlculs de α de Cronbach. Aquest test estadístic va mostrar valors adequats ($> 0,7$) sobretot al moment de l'ingrés, quan més important era la valoració inicial dels pacients.

Taula 9. α de Cronbach per a cada moment

Moment	α de Cronbach	IC 95%
Ingrés	0,77	0,71 ; 0,82
24 hores	0,65	0,48 ; 0,75
48 hores	0,68	0,51 ; 0,78

IC 95%: interval de confiança 95%

A continuació es va realitzar l'estudi de cada ítem per veure la seva idoneïtat en l'escala global. Es va observar que totes les correlacions eren molt bones (significativament superiors a 0.2). Es van mesurar també les concordances ítem a ítem mitjançant l'índex kappa, obtenint valors alts pel que va confirmar una bona fiabilitat interobservador (Taula 10).

Taula 10. Correlacions de cada ítem respecte a l'escala total en cada moment, correlacions de cada ítem respecte la resta d'ítems en cada moment i concordança ítem a ítem (índex Kappa) per cada moment

Moment	Ítem	Correlació ítem-total (IC 95%)	Correlació ítem-resta (IC 95%)	Kappa (IC 95%)
Ingrés	Sibilants	0,63 (0,54 ; 0,70)	0,49 (0,38 ; 0,58)	0,75 (0,56 ; 0,94)
	Tiratge	0,78 (0,72 ; 0,83)	0,63 (0,55 ; 0,71)	0,81 (0,62 ; 1,00)
	Entrada d'aire	0,82 (0,77 ; 0,86)	0,69 (0,61 ; 0,75)	0,84 (0,65 ; 1,00)
	Saturació Hb	0,69 (0,62 ; 0,76)	0,55 (0,45 ; 0,63)	1,00 (0,81 ; 1,00)
	FR	0,55 (0,46 ; 0,64)	0,36 (0,24 ; 0,47)	1,00 (0,81 ; 1,00)
	FC	0,62 (0,53 ; 0,69)	0,42 (0,30 ; 0,52)	0,99 (0,80 ; 1,00)
24 hores	Sibilants	0,53 (0,41 ; 0,63)	0,30 (0,15 ; 0,43)	0,57 (0,32 ; 0,82)
	Tiratge	0,72 (0,64 ; 0,79)	0,55 (0,43 ; 0,65)	0,73 (0,48 ; 0,97)
	Entrada d'aire	0,57 (0,46 ; 0,67)	0,36 (0,22 ; 0,49)	0,49 (0,25 ; 0,74)
	Saturació Hb	0,42 (0,28 ; 0,54)	0,24 (0,09 ; 0,38)	1,00 (0,75 ; 1,00)
	FR	0,69 (0,60 ; 0,77)	0,49 (0,36 ; 0,60)	1,00 (0,75 ; 1,00)
	FC	0,65 (0,55 ; 0,73)	0,34 (0,19 ; 0,47)	0,99 (0,74 ; 1,00)
48 hores	Sibilants	0,55 (0,43 ; 0,65)	0,29 (0,15 ; 0,43)	0,70 (0,42 ; 0,97)
	Tiratge	0,81 (0,74 ; 0,85)	0,66 (0,57 ; 0,74)	0,85 (0,57 ; 1,00)
	Entrada d'aire	0,76 (0,68 ; 0,82)	0,62 (0,52 ; 0,71)	0,75 (0,48 ; 1,00)
	Saturació Hb	0,58 (0,46 ; 0,67)	0,40 (0,26 ; 0,52)	1,00 (0,72 ; 1,00)
	FR	0,61 (0,51 ; 0,70)	0,38 (0,23 ; 0,50)	1,00 (0,72 ; 1,00)
	FC	0,42 (0,29 ; 0,54)	0,14 (0,02 ; 0,29)	1,00 (0,72 ; 1,00)

IC 95%: interval de confiança 95%; Hb: hemoglobina; FR: freqüència respiratòria; FC: freqüència cardíaca

5.2.4 Estudi de la validesa com a diagnòstic

A continuació es va calcular el volum sota la superfície (VUS) a partir de l'opinió de l'expert i dels valors predits de l'escala. En les següents taules es mostren, per cada moment, la mitjana i desviació estàndard dels valors predits de l'escala pels tres nivells d'opinió de l'expert i les estimacions del VUS per cada moment.

El VUS indica el grau de solapament entre les distribucions de probabilitat de l'escala condicionades a l'estatus real. Les estimacions de VUS van ser força elevades. Això reflexà que l'escala tenia una bona capacitat discriminant/predictiva de l'estatus real.

Taula 11. Dades per la predicció de l'escala segons l'opinió de l'expert

Moment	Opinió de l'expert	N	Mitjana	DS
Ingrés	Lleu	51	4,75	1,42
	Moderat	28	8,49	1,61
	Greu	31	10,61	1,38
24 hores	Lleu	29	4,94	1,27
	Moderat	28	7,34	0,92
	Greu	9	10,29	1,15
48 hores	Lleu	35	4,25	1,53
	Moderat	15	6,88	0,85
	Greu	4	10,80	1,06

DS: desviació estàndard

Taula 12. Estimacions del volum sota la superfície (VUS)

Moment	VUS estimat	Variança	IC 95%
Ingrés	0,80	0,002	0,70 ; 0,90
24 hores	0,92	0,001	0,85 ; 0,99
48 hores	0,93	0,001	0,87 ; 0,99

IC 95%: interval de confiança del 95%

Per calcular els punts de tall òptims es va definir una matriu de costos. En el càlcul també intervenen les prevalences, que en el nostre cas van venir definides per les freqüències dels tres tipus d'opinió de l'expert en cada moment.

Taula 13. Punts de tall obtinguts (òptims)

	Punts de tall òptims		IC 95%
Ingrés	Inferior	6,75	6,69 ; 6,81
	Superior	8,73	8,60 ; 8,87
24 hores	Inferior	6,06	6,02 ; 6,11
	Superior	8,89	8,82 ; 8,97
48 hores	Inferior	5,93	5,87 ; 5,99
	Superior	8,85	8,62 ; 9,09

IC 95%: interval de confiança del 95%

A partir dels punts de tall obtinguts, es van proposar uns nous punts que fossin aplicables a l'escala i comuns als tres moments. Es va decidir que aquests punts de tall fossin 6 i 9. Per tant, la nova proposta d'escala fou: 0-6 (lleu); 7-9 (moderada); 10-16 (greu).

A continuació es va comprovar si els punts de tall obtinguts (òptims) milloraven la identificació de categories respecte a les categories originals (estàndard) per les nostres dades. En les taules de contingència següents s'expressen les coincidències entre la classificació de l'escala i el gold estàndard (opinió de l'expert) per cada moment i per cada tipus de punt de tall (estàndard, òptim).

Taula 14. Taules de contingència entre el valor de l'escala categòric obtingut per les prediccions model i l'opinió de l'expert a l'ingrés, 24 i 48h pels punts de tall que es comparen (estàndard i òptims)

		Opinió expert a l'ingrés			
Punts de tall	Score a l'ingrés	Lleu	Moderat	Greu	TOTAL
Estàndard	Lleu	24	0	0	24
	Moderat	27	24	12	63
	Greu	0	4	19	23
	TOTAL	51	28	31	110
Òptims	Lleu	37	0	0	37
	Moderat	14	21	3	38
	Greu	0	7	28	35
	TOTAL	51	28	31	110

		Opinió expert a les 24h			
Punts de tall	Score a les 24h	Lleu	Moderat	Greu	TOTAL
Estàndard	Lleu	11	0	0	11
	Moderat	18	28	5	51
	Greu	0	0	4	4
	TOTAL	29	28	9	66
Òptims	Lleu	20	2	0	22
	Moderat	9	26	1	36
	Greu	0	0	8	8
	TOTAL	29	28	9	66

		Opinió expert a les 48h			
Punts de tall	Score a les 48h	Lleu	Moderat	Greu	TOTAL
Estàndard	Lleu	25	0	0	25
	Moderat	10	15	2	27
	Greu	0	0	2	2
	TOTAL	35	15	4	54
Òptims	Lleu	31	3	0	34
	Moderat	4	12	0	16
	Greu	0	0	4	4
	TOTAL	35	15	4	54

Quan es va tornar a valorar la concordança entre les categories de l'escala i l'opinió de l'expert usant els punts de tall òptims, es va observar un clar augment de la concordança en els tres moments.

Taula 15. Índex Kappa entre l'escala i l'opinió de l'expert per cada moment segons el tipus de punts de tall usats

Moment	Punts de tall	Índex Kappa	IC 95%
Ingrés	Estàndard	0,67	0,57 ; 0,76
	Òptims	0,84	0,78 ; 0,90
24 hores	Estàndard	0,53	0,36 ; 0,70
	Òptims	0,80	0,68 ; 0,92
48 hores	Estàndard	0,70	0,53 ; 0,86
	Òptims	0,84	0,70 ; 0,97

IC 95%: interval de confiança del 95%

Finalment, es van estimar les probabilitats de bona classificació (PCC) i els valors predictius.

Taula 16. Probabilitats obtingudes per cada moment indicant bona classificació

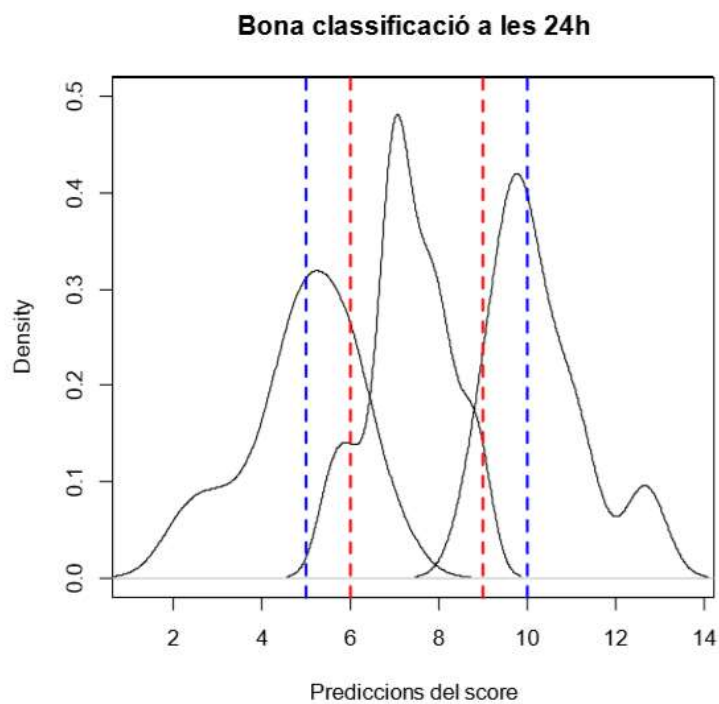
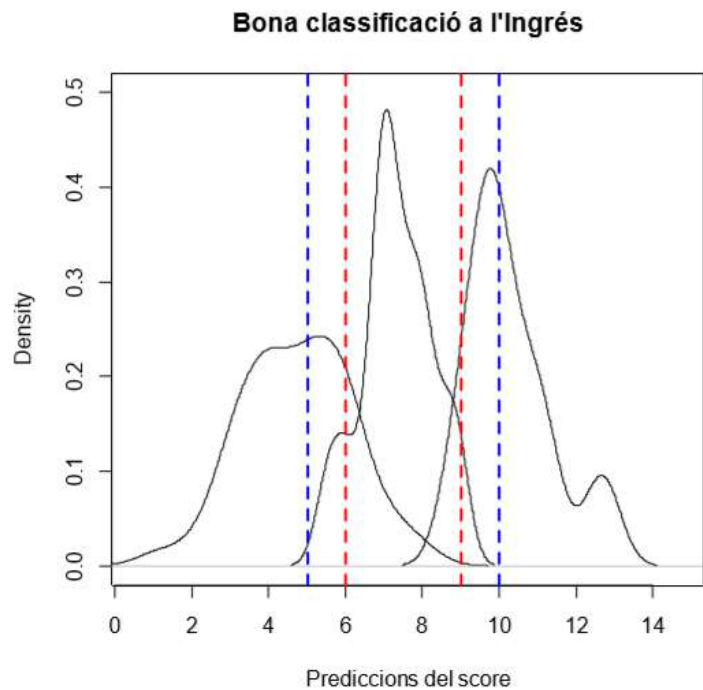
Punts de tall	Moment	Probabilitat	Resultat (%)	IC 95%
Estàndard	Ingrés	P(S=lleu Exp=lleu)	47.06	33.16 ; 61.40
		P(S=moderat Exp=moderat)	85.71	66.44 ; 95.32
		P(S=greu Exp=greu)	61.29	42.29 ; 77.58
	24h	P(S=lleu Exp=lleu)	37.93	21.30 ; 57.64
		P(S=moderat Exp=moderat)	100.00	87.66 ; 100.00
		P(S=greu Exp=greu)	44.44	13.70 ; 78.80
	48h	P(S=lleu Exp=lleu)	71.43	53.48 ; 84.76
		P(S=moderat Exp=moderat)	100.00	78.20 ; 100.00
		P(S=greu Exp=greu)	50.00	6.76 ; 93.24
Òptims	Ingrés	P(S=lleu Exp=lleu)	72.55	58.02 ; 83.67
		P(S=moderat Exp=moderat)	75.00	54.78 ; 88.57
		P(S=greu Exp=greu)	90.32	73.10 ; 97.47
	24h	P(S=lleu Exp=lleu)	68.97	49.05 ; 84.02
		P(S=moderat Exp=moderat)	92.86	75.04 ; 98.75
		P(S=greu Exp=greu)	88.89	51.75 ; 99.72
	48h	P(S=lleu Exp=lleu)	88.57	72.32 ; 96.27
		P(S=moderat Exp=moderat)	80.00	51.37 ; 94.69
		P(S=greu Exp=greu)	100.00	39.76 ; 100.00

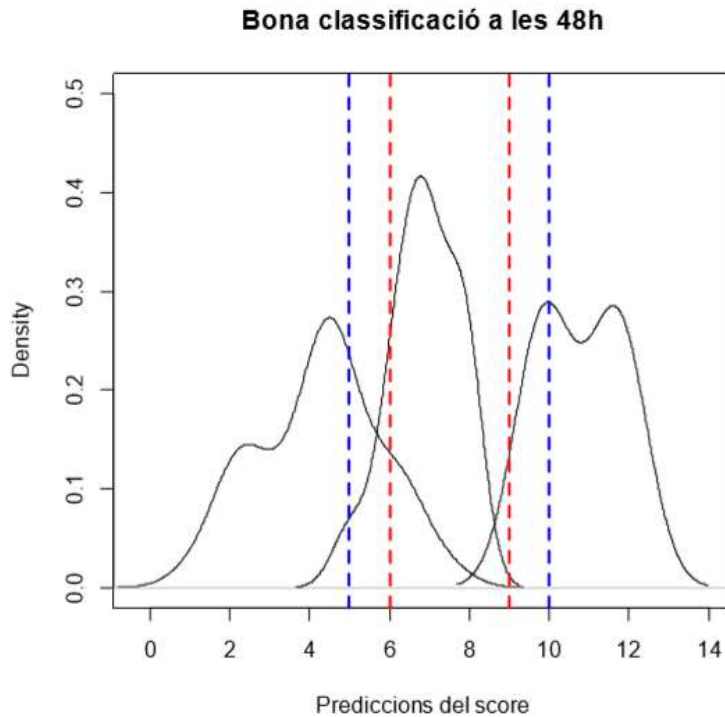
S: valor de l'escala; Exp: opinió de l'expert; IC 95%: interval de confiança del 95%

Amb els punts de tall proposats es va millorar la situació, ja que hi va haver un clar augment de les probabilitats de bona classificació dels pacients lleus i greus, i la probabilitat dels moderats va continuar mantenint-se en valors elevats (75% - 92,86%).

En els següents gràfics es mostren les funcions de densitat de probabilitat de les prediccions de l'escala per cada moment, junt amb els punts de tall proposats i estàndard. Es pot observar com, amb els punts de tall proposats, es van reduir el nombre de pacients lleus i greus mal classificats respecte als que s'obtenien amb els punts de tall estàndard.

Figura 15. Funcions de densitat de probabilitat de l'escala a l'ingrés, 24 i 48h per cada categoria (lleu, moderat i greu). La línia vermella són els punts de tall proposats (òptims) i la blava els estàndard





Els valors predictius expressen les probabilitats de predicció correcta de l'opinió de l'expert en funció de la classificació obtinguda utilitzant l'escala. Amb els nous punts de tall proposats, els valors predictius per lleus i greus van ser molt elevats però, a la vegada, es va observar un notable increment en els valors predictius pels moderats, amb valors que van oscil·lar entre el 55,25% i el 75%.

Taula 17. Probabilitats obtingudes per cada moment indicant els valors predictius

Punts de tall	Moment	Probabilitat	Resultat (%)	IC 95%
Estàndard	Ingrés	P(Exp=lleu S=lleu)	100.00	85.75 ; 100.00
		P(Exp=moderat S=moderat)	38.10	26.41 ; 51.23
		P(Exp=Greu S=Greu)	82.61	60.45 ; 94.28
	24h	P(Exp=lleu S=lleu)	100.00	71.51 ; 100.00
		P(Exp=moderat S=moderat)	54.90	40.45 ; 68.62
		P(Exp=Greu S=Greu)	100.00	39.76 ; 100.00
	48h	P(Exp=lleu S=lleu)	100.00	86.28 ; 100.00
		P(Exp=moderat S=moderat)	55.56	35.64 ; 73.96
		P(Exp=Greu S=Greu)	100.00	15.81 ; 100.00
Òptims	Ingrés	P(Exp=lleu S=lleu)	100.00	90.51 ; 100.00
		P(Exp=moderat S=moderat)	55.26	38.48 ; 71.01
		P(Exp=Greu S=Greu)	80.00	62.54 ; 90.94
	24h	P(Exp=lleu S=lleu)	90.91	69.38 ; 98.41
		P(Exp=moderat S=moderat)	72.22	54.57 ; 85.21
		P(Exp=Greu S=Greu)	100.00	63.06 ; 100.00
	48h	P(Exp=lleu S=lleu)	91.18	75.19 ; 97.69
		P(Exp=moderat S=moderat)	75.00	47.41 ; 91.67
		P(Exp=Greu S=Greu)	100.00	39.76 ; 100.00

S: valor de l'escala; Exp: opinió de l'expert; IC 95%: interval de confiança del 95%

5.2.5 Estudi de la validesa com a pronòstic

A continuació es va avaluar la capacitat de l'escala per predir esdeveniments com la ventilació mecànica, els dies d'ingrés a UCIP i els dies d'ingrés hospitalari.

Taula 18. Taula de contingència entre casos de ventilació mecànica i categories de l'escala

Ventilació mecànica	Escala: lleu	Escala: moderada	Escala: greu
No	30	13	2
Sí	7	25	33

El model de regressió logística entre la ventilació i l'escala va confirmar que hi havia una tendència lineal de forma que, a més gravetat segons l'escala, més probabilitat de rebre ventilació mecànica.

El mateix comportament s'observava quan es comparava l'escala amb els dies d'ingrés hospitalari i ingrés a UCIP. A mesura que incrementava el nivell de l'escala (més gravetat), hi havia un increment dels dies d'estada (Taula 19).

Taula 19. Estimació de les mitjanes i IC 95% per dies d'ingrés a UCI i a l'hospital

Predicció score	Mitjana dies ingrés UCI (IC 95%)	Mitjana dies ingrés hospital (IC 95%)
Lleu	1,32 (0,75 ; 2,40)	3,32 (1,23 ; 5,42)
Moderat	3,79 (2,42 ; 5,16)	9,39 (6,81 ; 11,98)
Greu	6,83 (5,40 ; 8,26)	13,37 (10,98 ; 15,77)

IC 95%: interval de confiança del 95%

5.2.6 Estudi d'associació amb el test Wood-Downes

Finalment, es va comparar l'escala BROSJOD amb l'escala Wood-Downes modificada per Ferrés, una escala validada per a la valoració dels pacients amb asma.

Taula 20. Taula de contingència entre l'escala BROSJOD i l'escala Wood-Downes (WD)

	BROSJOD score	WD score lleu	WD score moderat	WD score greu
Ingrés	Lleu	25	12	0
	Moderat	15	8	15
	Greu	28	0	7
24 hores	Lleu	0	22	0
	Moderat	7	20	9
	Greu	7	0	1
48 hores	Lleu	0	34	0
	Moderat	6	9	1
	Greu	3	0	1

Per tal de veure si hi havia correlació entre les dues categories ordinals, es va aplicar l'estadístic Tau de Kendall.

Taula 21. Tau de Kendall

	Tau de Kendall	IC 95%
Ingrés	0,66	0,56 ; 0,75
24 hores	0,62	0,53 ; 0,70
48 hores	0,63	0,53 ; 0,70

IC 95%: interval de confiança del 95%

Com es pot veure, es van obtenir correlacions entre moderades i bones. Per tant, com s'esperava, l'escala BROSJOD i l'escala WD estan correlacionades però mesuren aspectes diferents (bronquiolitis vs asma).

Els anàlisis realitzats en aquest estudi recolzen la hipòtesis de que l'escala BROSJOD és consistent, fiable i vàlida per valorar la gravetat de la bronquiolitis aguda. És una eina útil per millorar la comunicació objectiva entre professionals sanitaris.

5.3 Segon article:

Procalcitonin-guided protocol decreased the antibiotic use in paediatric patients with severe bronchiolitis.

Carme Alejandre, Mònica Balaguer, Carmina Guitart, Isabel Torrús, Aida Felipe, Cristian Launes, F. José Cambra, Iolanda Jordan.

Acta Paediatrica 2020. DOI: 10.1111/apa.15148

Impact Factor: 2,265

Quartil: Q2

Número de citacions: 0

Procalcitonin-guided protocol decreased the antibiotic use in paediatric patients with severe bronchiolitis

Carme Alejandre¹ | Mònica Balaguer¹  | Carmina Guitart¹ | Isabel Torrús² |
Aida Felipe¹ | Cristian Launes^{2,3,4} | Francisco José Cambra^{1,3} | Iolanda Jordan^{1,3,4} 

¹Paediatric Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca H. Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

²Paediatric Service, Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca H. Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

³Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

⁴CIBERES, Barcelona, Spain

Correspondence

Iolanda Jordan, Paediatric Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Paseo Sant Joan de Déu, 2, Esplugues de Llobregat, 08950 Barcelona, Spain.
Email: ijordan@sjdhospitalbarcelona.org

Abstract

Aim: Our aim was to determine the effectiveness and safety of a procalcitonin-guided protocol to decrease antibiotic use in infants with severe bronchiolitis.

Methods: This prospective, observational study was conducted at the Hospital Sant Joan de Déu from 2010 to 2017. Patients under the age of one were included if they were diagnosed with bronchiolitis, had a suspected bacterial infection and were admitted to the paediatric intensive care unit. A procalcitonin-guided protocol was established in 2014, and two cohorts were compared before and after implementation: 340 in 2010-2014 and 366 in 2015-2017.

Results: We recruited 706 patients (58.6% male) with a median age of 47 days and an interquartile range of 25.0-100.2. The rate for antibiotic use was 79.9%, and this differed before and after implementation (88.2% vs 72.1%, $P = .003$). Antibiotic stewardship and withdrawal decisions were higher after implementation (22.3% vs 36.4%, $P = .005$). The length of antibiotic treatment was also different between the two periods (8.65 ± 4.8 days vs 5.05 ± 3.18 days, $P = .023$). No adverse outcomes were observed due to the implementation of the protocol.

Conclusion: The implementation of a procalcitonin-guided protocol seems to lead to a safe and general decrease in antibiotic use in paediatric patients with severe bronchiolitis.

KEYWORDS

antibiotics, bronchiolitis, invasive bacterial infection, procalcitonin, stewardship

1 | INTRODUCTION

Bronchiolitis is an acute inflammatory injury of the bronchioles, which is usually caused by a viral infection. It is the most common cause of lower respiratory tract infection in the first year of life.¹⁻³ Respiratory syncytial virus is the most common causative agent.⁴⁻⁶ An important complication is the concurrence of an invasive bacterial infection and these include pneumonia, meningitis,

sepsis and urinary tract infections. Invasive bacterial infections are a major cause of morbidity and mortality, with a considerable prevalence in infants who require paediatric intensive care unit (PICU) admission and mechanical ventilation.⁷⁻⁹ One of the main challenges is making a differential diagnosis between invasive bacterial infections and isolated viral infections, especially in younger patients with bronchiolitis. Consequently, it is common to use antibiotics for severe cases of bronchiolitis. However, often this is not necessary, because in most cases it is a viral illness.^{9,10}

Abbreviations: IQR, interquartile range; PICU, paediatric intensive care unit.

Moreover, antibiotics are also used in patients hospitalised in general wards.²¹⁻²³ Several publications have reported that procalcitonin may be useful in different aspects of invasive bacterial infection: diagnosis, monitoring, prognosis and as a guide for antibiotic treatment duration.²⁴⁻²⁸ Some procalcitonin-guided protocols have been implemented in intensive care unit settings,²⁹ particularly in patients with lower respiratory tract infections.³⁰⁻³² The Infectious Diseases Society of America has suggested using serial procalcitonin measurements as an antibiotic stewardship practice intervention, in order to decrease antibiotic use in critically ill adult patients with pneumonia.²²

The aim of this study was to determine the effectiveness and safety of a procalcitonin-guided protocol to decrease antibiotic use in infants with severe bronchiolitis and suspected bacterial infections who required PICU admission. A secondary objective was to determine whether the implementation of the protocol could help to decrease the length of PICU and hospital stay.

2 | METHODS AND PATIENTS

The study took place in the medical-surgical PICU at the Hospital Sant Joan de Déu, which is a reference tertiary hospital with 320 beds. This centre accounts for more than 30% of paediatric patients hospitalised in Catalonia, Spain, each year. The study period ran from September 2010 to September 2017.

Patients under the age of one who were diagnosed with bronchiolitis and admitted to the PICU were recruited. However, only patients with a procalcitonin level of more than 1 ng/mL were included in the statistical analysis of stewardship. We excluded patients referred from other centres who were previously treated with antibiotics, patients with no possibility of follow-up after PICU discharge and patients with primary or secondary immunodeficiency.

Epidemiological, clinical and microbiological data were prospectively collected in a database created in 2010. These data included the following: sex, age at PICU admission, comorbidities, Paediatric Risk Score of Mortality III,³³ Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu,²⁴ bronchiolitis aetiology, length of PICU and hospital stay, treatment, ventilation devices and invasive devices.

The procalcitonin-guided protocol was implemented in 2014 (Figure 1), and 706 patients were studied: 340 treated in 2010-2014 before implementation and 366 treated in 2015-2017 after implementation. In order to implement the new procalcitonin-guided protocol, we held various conferences in the hospital and specifically included the PICU team.

Before the procalcitonin-guided protocol was introduced, there was only a general protocol that included bronchiolitis management in the emergency care department, ward and PICU. This only contained a few recommendations: on antibiotic policy, and the general advice was to try and avoid using them. They stated that they should be limited to cases where there was clinical and analytical data of invasive bacterial infection and that their use should not exceed

Key notes

- We studied 706 infants with severe bronchiolitis before and after a procalcitonin-guided protocol was introduced in 2014 to decrease antibiotic use.
- Antibiotic use and the length of antibiotic treatment fell, while antibiotic stewardship and withdrawal decisions rose.
- No adverse outcomes were observed due to the implementation of the protocol, and it appeared to lead to a safe and general decrease in antibiotic use in our cohort.

3-5 days if there was an unconfirmed invasive bacterial infection or 7-14 days if the infection had been confirmed. No stewardship strategies were included in the previous protocol. The 2014 protocol advised clinicians that decisions to withhold, initiate and withdraw, or provide stewardship with narrower-spectrum agents should be taken in accordance with good response criteria, both clinical and analytical. Despite this, the final decision should be made according to medical criteria.

The independent variables of the study were the antibiotic prescription rate, the treatment duration and the stewardship rate.

Testing for invasive bacterial infection was performed in patients with severe bronchiolitis or those with suspected sepsis, according to international guidelines in place at the time the study.³⁴ These included blood and urine sampling for cultures and cerebrospinal fluid cultures in the presence of neurological symptoms. They also included nasopharyngeal or tracheal aspirates in patients who fulfilled the criteria for suspected bacterial pneumonia, such as chest X-ray opacities with a fever of $\geq 38^{\circ}\text{C}$, with C-reactive protein ≥ 70 mg/dL and, or, procalcitonin of ≥ 1 ng/mL.

2.1 | Statistical analysis

Categorized variables were expressed as absolute and relative rates, while continuous variables were defined using means and standard deviations, along with medians and interquartile ranges (IQR). Comparison of categorised variables was performed with the chi-square test and continuous variables were compared with the Student's t test or the Mann-Whitney U test, depending on the presence of a normal distribution. The significance level was set at 0.05, and the statistical analysis was carried out with SPSS statistic, version 21.0 (IBM Corp).

2.2 | Ethics

This study was approved by the Institutional Clinical Research Ethics Committee of the Hospital, in accordance with the Declaration of Helsinki.

FIGURE 1 Procalcitonin-guided protocol

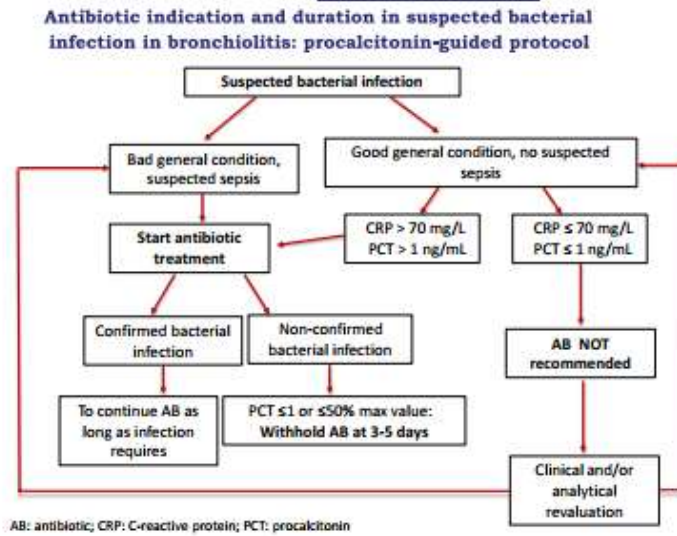


TABLE 1 Duration of the antibiotic treatment comparing periods before and after implementation of the protocol, by type of infection

Antibiotic treatment duration (days)	Total n = 706		Pre-implementation period n = 340		Post-implementation period n = 366		P-value
	N (%)	Mean ± SD	N (%)	Mean ± SD	N (%)	Mean ± SD	
Global	564 (79.9)	5.7 ± 4.66	300 (88.2)	8.65 ± 4.80	264 (72.1)	5.05 ± 3.18	<.005
Sepsis							
Total suspected	311 (44)		165 (48.5)		146 (39.9)		
Confirmed	70 (9.9)	8.38 ± 2.25	37 (10.9)	9.68 ± 5.48	33 (9)	7.32 ± 2.15	.009
Not confirmed	241 (34.1)	4.81 ± 3.20	128 (37.6)	5.60 ± 4.61	113 (30.9)	3.03 ± 2.79	<.005
Pneumonia							
Total suspected	208 (29.4)		108 (31.7)		100 (27.3)		
Confirmed	147 (20.8)	8.45 ± 5.70	76 (22.3)	8.60 ± 4.68	71 (19.4)	7.27 ± 2.19	<.005
Not confirmed	61 (8.6)	4.97 ± 4.09	32 (9.4)	5.90 ± 4.19	29 (7.9)	3.65 ± 2.44	<.005
UTI							
Total suspected	45 (6.4)		27 (7.9)		18 (4.9)		
Confirmed	31 (4.4)	9.49 ± 4.65	16 (4.7)	10.3 ± 3.45	15 (4.1)	8.13 ± 1.46	<.005
Not confirmed	14 (2)	4.50 ± 2.48	11 (3.2)	4.96 ± 2.98	3 (0.8)	4.2 ± 2.05	.031

Abbreviations: SD, Standard Deviation; UTI, urinary tract infection.

3 | RESULTS

3.1 | Descriptive results

We studied 706 (48.6% male) patients with a median age of 47 days (IQR 25.0-100.2). The sample characteristics, such as comorbidities, severity, aetiology, symptomatic treatment and ventilatory support, are shown in Table S1.

Antibiotics were prescribed to 564 patients (79.9%). The three main suspected diagnoses of invasive bacterial infection were as

follows: 311 (55.1%) cases of suspected sepsis, 208 (36.9%) cases of bacterial pneumonia and 45 (7.9%) cases of urinary tract infections. These suspected diagnoses for invasive bacterial infections could be microbiologically confirmed in 248 (43.9%) cases (Table 1).

3.2 | Comparative results

Period one comprised 340 patients, and period two comprised 366 patients. When the two periods were compared, there were no significant differences in most of the variables (Table S1).

Initial antibiotic prescription was 88.2% during the pre-implementation period and 72.13% in the post-implementation period ($P = .003$), with no differences in the number of confirmed bacterial infections. When invasive bacterial infections were confirmed, stewardship was not needed in 70 (23.3%) cases in the first period and 76 (28.8%) cases in the second one. In the rest of the cases, antibiotic stewardship practices were performed on 67 (22.3%) patients during the first period and on 91 (34.5%) in the second period ($P = .005$).

When it came to an overall antibiotic treatment, the mean length of treatment was 5.7 ± 4.7 days. This was lower in the second period than in the first period (5.05 ± 3.18 days vs 8.6 ± 4.8 days; $P = .02$). The number of days until any antibiotic stewardship was carried out was statistically significantly lower in the second period (2.9 ± 1.31 days vs 3.68 ± 1.7 days). In both cohorts, the length of hospital and PICU stay was similar (Table 2).

On the other hand, when we compared the duration of the antibiotic treatment by the type of infection, a statistically significant tendency towards a decrease was evident in every situation in the second period, in both confirmed and non-confirmed infections, (Table 1).

The two groups were similar, without significant differences, when it came to outcome variables for safe implementation, such as the duration of mechanical ventilation, the use of invasive devices, the length of hospital stay and mortality (Table S1). In addition, patients in the second period received a shorter duration of antibiotic treatment. Despite this, their clinical conditions did not get worse and they did not require a longer PICU stay as it was 6 days (IQR 4-10) in the first period and 6 days (IQR 4-11) in the second one. There were no differences in the rate of recurring infections between the groups (Table 2).

Finally, there were only two patients who died, one in each period. One case was secondary to respiratory syncytial virus bronchiolitis with a concomitant herpes infection, and the other was secondary to an adenovirus bronchiolitis, with viral septic shock.

4 | DISCUSSION

Antibiotic treatment has continued to be overused in children with bronchiolitis because of concerns about undetected bacterial infections.^{9,12} In our study, the antibiotic prescription rate was very high (79.9%), considering that most of the patients did not have a demonstrated invasive bacterial infection in the end. This number was similar to other results reported in PICU settings,²⁸ although values could be different between centres.²⁹

This study highlights the notion that a procalcitonin-guided protocol could safely reduce the total exposure to unnecessary antibiotics in infants with severe bronchiolitis.

Procalcitonin-based protocols to guide antibiotic treatment and stewardship practices have been shown to be useful in several adult trials.²⁷ The largest of these was a multicentre randomised controlled trial that recruited 621 adults in the ICU and proved that the

procalcitonin group spent significantly more days without antibiotics, an absolute decrease of 2.7 days. The procalcitonin-guided protocol did not lead to any worsening in the clinical evolution and did not lead to an increased rate of reinfection or the need to re-start antibiotic therapy than in the control group.²⁸

Another adult study performed in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia showed similar results: the procalcitonin group had a lower antibiotic prescription rate (84.4% vs 97.5%) and a lower treatment duration (5 vs 7 days).²¹

In stark contrast to these results, a study published in adults with suspected lower respiratory tract infections showed no evidence of a reduction in the use of antibiotics when using a procalcitonin-guided protocol.²⁸ However, the general adherence to the protocol was 68% and it was <40% at day two.

There have not been many studies of paediatric populations, especially of critical patients, but a study in paediatric pneumonia in low-risk patients showed a decrease of 15% in the antibiotic prescription rate in the procalcitonin group as well as in the duration of the treatment.²⁹ A trial of newborn infants with suspected early-onset sepsis was demonstrated that a procalcitonin-guided stewardship practice safely reduced antibiotic use.²⁷

The aim of our study was to prove that a procalcitonin-guided protocol should be followed in order to decrease the use of antibiotics in paediatric patients with severe bronchiolitis.

These days, optimal antibiotic use is crucial because of rising antibiotic resistance and the lack of new antimicrobial development. There is a clearly demonstrated direct relationship between antibiotic use and the appearance and spread of resistant strains.²⁸

Antimicrobial stewardship is a strategy of coordinated interventions designed to achieve optimal antimicrobial therapy, namely the four Ds. These are the right drug, right dose, de-escalation to pathogen-directed therapy, which means stewardship, and the right duration of therapy. The aim of this was to achieve the best clinical outcome during treatment or in preventing infections, with minimal toxicity to the patient and minimal impact on subsequent resistance.³⁰ The main goal of this strategy was to lower the use of broad-spectrum antibiotics in patients whose infections were acquired in the community and to adjust antibiotics according to culture data. An added benefit of these programmes is that they generate cost savings, because the antibiotics used are less expensive and fewer doses are needed.²²

Paediatric-focused programmes are especially needed, because of the risk of microbial resistance due to a lifetime of antibiotic exposure. In the PICU, stewardship strategies are complicated for many reasons, with the most important being the severity of bacterial infections. It has been demonstrated that each hour of delay in administering effective antibiotics for septic shock in these patients was associated with measurably increased mortality.²⁸ However, not all patients who have signs and symptoms of infection have a bacterial infection as non-infectious causes and viral aetiologies are other common sources of poor general condition. Therefore, a diagnostic tool to guide antibiotic treatment would be very welcome for viral pathologies in which a bacterial superinfection or a concomitant

TABLE 2 Comparative results

Variable	Total (n = 706)		Pre- implementation period (n = 340)		Post- implementation period (n = 366)		P-value
Patientz with AB—n, %	564	79.9	300	88.2	264	72.13	.003
Stop AB (no infection)—n, %	83	14.7	38	12.7	45	17.0	.068
AB Stewardship—n, %							
Yes	158	28.0	67	22.3	91	34.5	.005
Not indicated	146	25.9	70	23.3	76	28.8	.120
No stop/no stewardship	177	31.4	125	41.7	52	19.7	.005
Days to stewardship							
Mean ± SD	3.4 ± 1.41		3.68 ± 1.72		2.87 ± 1.31		.022
Total AB treatment (d)							
Mean ± SD	5.7 ± 4.66		8.65 ± 4.80		5.05 ± 3.178		.023
Total days of hospitalization							
Median (IQR)	12 (8-20)		12 (8-19)		13 (9-20)		.404
Total days in the PICU							
Median (IQR)	6 (4-11)		6 (4-10)		6 (4-11)		.228

Note: Antibiotic treatment, stewardship and length of hospital stay during periods before and after implementation of the protocol

Abbreviations: AB, antibiotic; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

bacterial infection could occur, as the clinical signs and symptoms are not specific.²⁸

The implementation of a procalcitonin-guided protocol in our PICU allowed us to decrease antibiotic exposure without increasing risks.

4.1 | Limitations

The main limitation of this study was that it was performed in the PICU of a single hospital. However, a large sample of subjects was included, which permitted the comparison of homogeneous populations. Another important limitation of this study was the use of historical controls. Nevertheless, the final decision about initiating or withholding and stewardship or withdrawal of antibiotics was taken by the medical team. This means that it was quite possible that the safety of the implementation of the procalcitonin-guided protocol was over-estimated.

5 | CONCLUSIONS

Bronchiolitis should only be treated with antibiotics when a bacterial infection is suspected. The implementation of a procalcitonin-guided protocol seems comparative results. Antibiotic treatment, stewardship and length of hospital stay during periods before and after implementation of the protocol be safe and lead to a general decrease in antibiotic use in paediatric patients with severe bronchiolitis. At

present, antibiotic stewardship is the most important tool to staunch the spiralling increase in antibiotic resistance. Accordingly, further studies are needed to specify the biomarker indications, especially in the paediatric population, as there is little in the literature to consult.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

ORCID

Mónica Balaguer  <https://orcid.org/0000-0003-2686-116X>
Iolanda Jordan  <https://orcid.org/0000-0002-2041-4425>

REFERENCES

- Parra A, Jiménez C, Hernández S, García JE, Cardona AM. Bronquiolitis: artículo de revisión. *Neumol Pediatr*. 2013;8:95-101.
- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134:e1474-1502.
- Lin JA, Madikians A. From bronchiolitis guideline to practice: a critical care perspective. *World J Crit Care Med*. 2015;4:152-158.
- McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ. Variation in severity of respiratory syncytial virus infection: with subtype. *J Pediatr*. 1990;117:52-62.
- Mancbach JM, Piedra PA, Teach SJ, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:700-706.
- Levine DA, Platt SL, Dayan PS, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2004;113:1728-1734.

7. 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;23:990-994.
8. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, Van Saene HK. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*. 2006;61:611-615.
9. Bradshaw ML, Déragon A, Puligandla P, Emeriaud G, Canakis AM, Fontels PS. Treatment of severe bronchiolitis: a survey of Canadian pediatric intensivists. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53:613-618.
10. Guzmán Molina C, Velasco Rodríguez-Belvis M, Coroleu Bonet A, Vall Combelle O, García-Algar O. Antibióticos en las infecciones respiratorias en urgencias pediátricas hospitalarias. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:375-378.
11. Levin D, Tribuzio M, Green-wrzesinski T, et al. Empiric antibiotics are justified for infants with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection presenting with respiratory failure: a prospective study and evidence review. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:390-395.
12. Samson L, Cooke C, Macdonald N. Analysis of antibiotic use and misuse in children hospitalized with RSV infection. *Pediatr Child Health*. 1999;4:195-199.
13. McCullough AR, Pollack AJ, Plejdrup Hansen M, et al. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med Journal Aust*. 2017;207:65-69.
14. Thayvil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr*. 2005;94:155-158.
15. Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, et al. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *Acad Emerg Med*. 2014;21:171-179.
16. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections—hope for hype? *Swiss Med Wkly*. 2009;139:318-326.
17. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD007498.
18. Laham JL, Breheny PJ, Gardiner BM, Bada H. Procalcitonin to predict bacterial coinfection in infants with acute bronchiolitis: a preliminary analysis. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30:11-15.
19. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;375:463-474.
20. Esposito S, Tagliabue C, Piccioli I, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respir Med*. 2011;105:1939-1945.
21. Long W, Deng X, Zhang Y, Lu G, Xie J, Tang J. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respiology*. 2011;16:819-824.
22. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Executive summary: implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1197-1202.
23. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. Prizm III: an updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med*. 1996;24:743-752.
24. Balaguer M, Alejandre C, Vila D, et al. Bronchiolitis score of Sant Joan de Déu: BROSJOD score, validation and usefulness. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:533-539.
25. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165-228.
26. Mecklin M, Heikkilä P, Korppi M. The change in management of bronchiolitis in the intensive care unit between 2000 and 2015. *Eur J Pediatr*. 2018;177:1131-1137.
27. Schuetz P, Mueller B. Procalcitonin-guided antibiotic stewardship from newborns to centenarians. *Lancet*. 2017;390:871-881.
28. Huang D, Yealy D, Filbin M, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2018;379:236-249.
29. Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014;18:480.
30. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:1113-1123.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Alejandre C, Balaguer M, Guitart C, et al. Procalcitonin-guided protocol decreased the antibiotic use in paediatric patients with severe bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2020;00:1-6. <https://doi.org/10.1111/apa.15148>

5.4 Resum dels resultats del segon article:

Es van incloure un total de 706 pacients. La mediana d'edat era de 47 dies (RIQ 25,0-100,2) i 414 (58,6%) eren de sexe masculí.

En la taula 22 es poden veure les característiques epidemiològiques dels pacients inclosos.

Més de la meitat (54,67%) van ingressar a UCIP procedent de la planta d'hospitalització. La bronquiolitis es va considerar d'origen comunitari en un 94,48% dels casos. Un 66,57% dels pacients no tenien cap factor de risc, un 23,79% tenien antecedents de prematuritat.

En quant a la gravetat, la mediana del PRISM III va ser de 0 (RIQ 0-3) amb una mediana de l'escala BROSJOD de 9 punts (RIQ 7-11).

L'etiologia principal va ser el VRS en 460 casos (65,2%), seguida pel *rinovirus* en 102 casos (14,4%). En el 21,7% dels casos es va detectar una coinfecció vírica.

Taula 22. Característiques epidemiològiques i etiologia dels pacients

	Total (n= 706)	1r període (n= 340)	2n període (n= 366)	Valor p
Sexe masculí- n (%)	414 (58,64)	203 (59,70)	211 (57,65)	0,579
Edat (dies)				
Mediana (RIQ)	47 (25-100,25)	44 (24-87,75)	49 (26-109)	0,230
Comorbilitats – n (%)				
Cap	470 (66,57)	224 (65,88)	246 (67,21)	0,653
Prematuritat	168 (23,79)	81 (23,82)	87 (23,77)	
Patologia cardíaca	43 (6,09)	23 (6,76)	20 (5,46)	
Patologia pulmonar	4 (0,57)	2 (0,58)	2 (0,54)	
Neuropatia	9 (1,27)	3 (0,88)	6 (1,64)	
Altres	12 (1,69)	7 (2,05)	5 (1,36)	
Procedència – n (%)				
Urgències	95 (13,45)	45 (13,23)	50 (13,66)	0,135
Hospitalització	386 (54,67)	196 (57,65)	190 (51,91)	
Altres hospital	207 (29,32)	92 (27,06)	115 (31,42)	
Nounats	12 (1,69)	5 (1,47)	7 (1,91)	
Quiròfan	6 (0,85)	2 (0,59)	4 (1,09)	
Gravetat ingrés				
Mediana (RIQ)				
BROSJOD	9 (7-11)	8 (7-11)	10 (8-11)	0,186
PRISM III	0 (0-3)	1 (0-4)	0 (0-3)	0,442
Etiologia – n (%)				
VRS	460 (65,16)	220 (64,71)	240 (65,57)	0,300
Rinovirus	102 (14,45)	44 (12,94)	58 (15,86)	
Metapneumovirus	21 (2,97)	9 (2,64)	12 (3,29)	
Influenza (A y B)	14 (1,98)	4 (1,17)	10 (2,73)	
Adenovirus	5 (0,71)	2 (0,58)	3 (0,82)	
Coronavirus	5 (0,71)	2 (0,58)	3 (0,82)	
Enterovirus	3 (0,42)	1 (0,29)	2 (0,54)	
Bordetella	22 (3,11)	14 (4,41)	8 (2,19)	
Tots negatius	37 (5,24)	18 (5,29)	19 (5,19)	
No determinat	13 (1,84)	11 (3,23)	2 (0,54)	
Coinfec vírica-n (%)	153 (21,7)	53 (15,59)	100 (27,32)	0,04
Origen BQL – n (%)				
Comunitària	666 (94,33)	322 (94,7)	344 (93,99)	0,47
Nosocomial	40 (5,66)	18 (5,29)	22 (6,01)	

BROSJOD: escala de gravetat clínica de bronquiolitis de l'hospital Sant Joan de Déu; PRISM III: escala de gravetat Pediatric Risk Score of Mortality III; RIQ: rang interquartil; VRS: virus respiratori sincicial; BQL: bronquiolitis

Durant l'hospitalització, els pacients van rebre diferents tractaments per a la bronquiolitis: 34,14% broncodilatadors, 51,13% adrenalina nebulitzada, 60,34% sèrum salí hipertònic 3% nebulitzat, 30,31% glucocorticoides, 3,82% pulmozyme i 1,76% mucofluid, els 2 últims instil·lats pel tub orotraqueal.

Gairebé la totalitat dels pacients van requerir algun tipus de suport respiratori. Un 92,92% dels pacients va precisar ventilació mecànica no invasiva i un 37,11% (262 casos) intubació i ventilació mecànica invasiva per fracàs de la ventilació no invasiva, amb una mediana de 8,06 dies (RIQ 5,58-10,66) en total. La resta de suport rebut es mostra a la taula 23.

Hi va haver només 2 èxits degut a la bronquiolitis durant tot el temps d'estudi, un en cada període. El primer cas va ser secundari a una infecció herpètica concomitant en un pacient amb bronquiolitis VRS i el segon cas va ser secundari a un xoc sèptic viral amb fallida multiorgànica en una bronquiolitis per *adenovirus*.

Taula 23. Tractament i suport rebut

Variable	Total (n= 706)	1r període (2010-2014) (n= 340)	2n període (2015-2017) (n= 366)	Valor p
Tractament – n (%)				
Broncodilatador	241 (34,14)	120 (35,29)	121 (33,06)	0,532
Adrenalina	361 (51,13)	158 (46,47)	203 (55,46)	0,021
SSH 3%	426 (60,34)	200 (58,82)	226 (61,74)	0,427
Glucocorticoides	249 (35,27)	114 (33,53)	135 (36,88)	0,348
VNI – n (%)	656 (92,92)	320 (94,12)	336 (91,80)	0,229
VMC – n (%)	262 (37,11)	138 (40,59)	124 (33,88)	0,065
Dies de ventilació total Mediana (RIQ)	8,06 (5,58-10,66)	7,4 (5,56-9,88)	8,93 (5,59-11,67)	0,254
Ttm inotròpic – n (%)	118 (16,71)	63 (18,53)	55 (15,03)	0,213
Òxid nítric – n (%)	14 (1,98)	7 (2,05)	7 (1,91)	0,889
ECMO – n (%)	6 (0,85)	4 (1,18)	2 (0,55)	0,368
Èxitus – n (%)	2 (0,28)	1 (0,29)	1 (0,27)	0,856

ITU: infecció del tracte urinari; SSH 3%: sèrum salí hipertònic al 3%; RIQ: rang interquartil;
VNI: ventilació no invasiva; VMC: ventilació mecànica convencional; UCIP: unitat de cures
intensives pediàtriques; ECMO: oxigenació per membrana extracorpòria

Pel que fa a les sospites d'infecció bacteriana invasiva, hi va haver 311 casos (44,05%) de sospita de sèpsia, 208 casos (29,46%) de sospita de pneumònia bacteriana i 45 casos (6,37%) de sospita d'ITU. Es va confirmar infecció bacteriana invasiva en 248 casos (43,97% de totes les sospites i 35,12% del total de pacients afectes de bronquiòlitis) i es va detectar un 9,63% d'infecció nosocomial total durant l'ingrés.

Taula 24. Resum de la infecció bacteriana invasiva (IBI)

IBI	Total (n= 706)	1r període (2010-2014) (n= 340)	2n període (2015-2017) (n= 366)	Valor p
Infecció confirmada– n (%)				
Comunitària	248 (35,13)	129 (37,94)	119 (32,51)	0,11
Nosocomial	68 (9,63)	31 (9,12)	37 (10,11)	
Sèpsia – n (%)				
Comunitària	70 (9,91)	37 (10,88)	33 (9,02)	0,09
Nosocomial	12 (1,70)	6 (1,76)	6 (1,64)	
Pneumònia – n (%)				
Comunitària	147 (20,82)	76 (22,35)	71 (19,40)	0,06
Nosocomial	27 (3,82)	12 (3,53)	15 (4,10)	
ITU – n (%)				
Comunitària	31 (4,39)	16 (4,70)	15 (4,10)	0,205
Nosocomial	29 (4,11)	13 (3,82)	16 (4,37)	

IBI: infecció bacteriana invasiva; ITU: infecció del tracte urinari

La taxa global d'antibiòtics va ser del 79,9% i va diferir en els 2 períodes (88,2% vs 72,13%, $p=0,003$), a pesar de no haver-hi diferències estadístiques en el nombre d'IBI confirmades.

La durada total del tractament antibiòtic també va ser diferent entre els períodes ($8,65 \pm 4,8$ dies vs $5,05 \pm 3,18$ dies, $p=0,023$).

En les infeccions bacterianes confirmades, el nombre de pacients on es va desescalar el tractament antibiòtic va ser 158 (28%), estadísticament superior en el segon període (22,3% vs 34,5%, p=0,005). Hi va haver 146 pacients (25,9%) on el desescalat no va ser necessari perquè el tractament inicial ja era correcte d'acord amb el microorganisme aïllat.

No es van allargar les estades hospitalàries; la mediana d'ingrés a la UCIP i a l'hospital va ser de 6 dies (RIQ 4-11) i 12 dies (RIQ 8-20), respectivament. Tampoc es van detectar efectes adversos després de la implementació del protocol de desescalat segons PCT.

Taula 25. Tractament antibiòtic, desescalat i estada hospitalària

Variable	Total (n=706)	1r període (n=340)	2n període (n=366)	Valor p
Pacients amb ATB – n (%)	564 (79,9)	300 (88,2)	264 (72,13)	0,003
Stop ATB (no infecció) – n (%)	83 (14,7)	38 (12,7)	45 (17,0)	0,068
Desescalat ATB – n (%)				
Sí	158 (28,0)	67 (22,3)	91 (34,5)	0,005
No	177 (31,4)	125 (41,7)	52 (19,7)	0,005
No indicat	146 (25,9)	70 (23,3)	76 (28,8)	0,120
Dies fins desescalat				
Mitjana ± DS	3,4 ± 1,41	3,68 ± 1,72	2,87 ± 1,31	0,022
Dies totals de ttm ATB				
Mitjana ± DS	5,7 ± 4,66	8,65 ± 4,80	5,05 ± 3,178	0,023
Dies totals hospitalització				
Mediana (RIQ)	12 (8,75-20)	12 (8-19)	13 (9-20)	0,404
Dies totals a UCIP				
Mediana (RIQ)	6 (4-11)	6 (4-10)	6 (4-11)	0,228

DS: desviació estàndard; ATB: antibiòtic; RIQ: rang interquartil

Finalment, es van analitzar també les durades del tractament antibiòtic segons el tipus d'IBI comunitària, separant les sospites de les confirmacions. Com es pot veure en la taula 26, la mitjana global de durada del tractament antibiòtic va ser inferior al segon període en totes les situacions analitzades, amb diferències estadísticament significatives.

Taula 26. Duració del tractament antibiòtic segons el tipus d'IBI comunitària

Duració del ttm antibiòtic (dies)	Total (n=706)	1r període (n= 340)		2n període (n= 366)		Valor p	
		Mitjana± DS	N	Mitjana± DS	N		Mitjana±DS
Global	564	5,7 ± 4,66	300	8,65 ± 4,80	264	5,05 ± 3,18	0,003
<u>Sèpsia</u>							
Sospites totals	311		165		146		
Confirmades	70	8,38 ± 2,25	37	9,68 ± 5,48	33	7,32 ± 2,15	0,009
No confirmades	241	4,81 ± 3,20	128	5,60 ± 4,61	113	3,03 ± 2,79	<0,005
<u>Pneumònia</u>							
Sospites totals	208		108		100		
Confirmades	147	8,45 ± 5,70	76	8,60 ± 4,68	71	7,27 ± 2,19	<0,005
No confirmades	61	4,97 ± 4,09	32	5,90 ± 4,19	29	3,65 ± 2,44	<0,005
<u>ITU</u>							
Sospites totals	45		27		18		
Confirmades	31	9,49 ± 4,65	16	10,29 ± 3,45	15	8,13 ± 1,46	<0,005
No confirmades	14	4,50 ± 2,48	11	4,96 ± 2,98	3	4,2 ± 2,05	0,031

DS: desviació estàndard; ITU: infecció de tracte urinari

A la vista d'aquests resultats es pot afirmar que l'ús d'un protocol usant la PCT resulta útil i segur per a la disminució del tractament antibiòtic en els pacients afectes de bronquiolitis aguda greu.

DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS ARTICLES

6-Discussió conjunta dels articles:

Els dos articles presentats en aquesta tesi fan referència a un greu problema de salut pública que afecta a lactants i nens petits, sobretot a l'època hivernal: la bronquiolitis aguda. Aquesta malaltia pot condicionar l'aparició d'una insuficiència respiratòria greu que impliqui un ingrés a la UCIP i una gran despesa de recursos. Per tant, és necessària tota la investigació possible de cara a la millora d'aquests pacients.

El primer d'aquests treballs fa referència a la optimització en la categorització dels pacients, de forma que es puguin adequar amb facilitat els recursos necessaris en cada moment, avantçant-nos en els casos necessaris per intentar frenar la progressió i no malgastant els recursos en els casos no necessaris. A més, és una eina molt útil de cara a la comunicació entre professionals.

El segon treball fa referència a l'ús del biomarcador PCT de cara a la retirada precoç però segura dels tractaments antibiòtics àmpliament utilitzats en els pacients afectes de bronquiolitis aguda, i en la major part dels casos, innecessaris. Això ajudarà no només a la reducció de la despesa sanitària, sinó també al descens en les alarmants xifres de resistències antibiòtiques que està experimentant la societat en els últims anys.

Mitjançant el rigorós estudi estadístic exposat en aquest treball, es pot afirmar que l'escala BROSJOD és consistent, fiable i vàlida per a la mesura de la gravetat dels pacients afectes de bronquiolitis aguda. A més, s'han definit uns nous punts de tall, ja que els usats fins al moment es van comprovar subòptims.

Pel que fa a la fiabilitat de l'escala, les determinacions realitzades per dues persones de forma independent i cega tenien un alt grau de concordança. Es van usar els tests estadístics TDI i CCC. El TDI ha estat definit com un índex de correlació pur, ja que es basa únicament en la divergència entre mesures preses per a un mateix individu. En canvi, el CCC avalua la capacitat de discriminació entre els individus. D'aquesta manera, amb el TDI es va veure que les valoracions de l'escala no variaven massa per un mateix pacient, però mitjançant el CCC es va veure que l'escala era capaç de distingir bé els individus entre ells.

Les màximes diferències van ser inferiors a 2 punts de l'escala en el 90% de les observacions, sense implicar un canvi en la categoria de gravetat en la major part dels casos. Hi va haver un lleu augment de la discordança en els pacients més greus i en la mesura de les 24 hores, però sempre per sota de 3 punts. Això es podria explicar perquè els pacients estaven més inestables i pot dificultar la seva valoració.

En l'estudi de la consistència interna, l' α de Cronbach va ser sobre 0,7, un resultat acceptable. Els ítems més importants en qualsevol moment estudiat (ja que la seva exclusió feia disminuir el valor de l' α de Cronbach) van ser l'entrada d'aire i el tiratge. L'exclusió de la FC a les 48h, però no en la resta de moments estudiats, augmentava la consistència interna de l'escala, probablement degut a ser una variable de fàcil influència per altres factors.

Pel que fa a les correlacions ítem-total i ítem-resta, pràcticament totes presentaven uns valors molt bons, reforçant la presència de tots els ítems en l'escala. Resulta interessant constatar que els ítems de puntuació més "subjectiva" per part dels professionals com són els sibilants, el tiratge i

l'entrada d'aire, tendien a tenir concordances una mica menors que els ítems "objectius" (lectura d'aparell electromèdic) com la saturació d'hemoglobina, la FR i la FC.

En l'anàlisi de la validació es va veure que l'escala presentava una bona capacitat diagnòstica de l'estat del pacient. Les puntuacions de l'escala presentaven una associació significativa i positiva respecte l'estat real dels pacients (opinió de l'expert) i al tipus d'ingrés (sense ingrés, planta o UCIP).

Els punts de tall estàndards s'havien obtingut d'una forma subjectiva i no classificaven de forma òptima als pacients. Es van proposar uns nous punts de tall que milloraven notablement la capacitat de bona classificació i de predicció de l'estat del pacient.

La capacitat predictiva de l'escala amb els nous punts de tall va ser excel·lent quan la malaltia era lleu o greu i bona quan la malaltia era moderada. Això tindrà una repercussió positiva en els pacients, ja que permetrà disposar d'una eina per pronosticar i avaluar la gravetat de la bronquiolitis de forma precoç, de manera que es podran adequar les actuacions clíniques segons la puntuació de l'escala.

En l'estudi pronòstic es va veure que hi havia bona correlació entre la gravetat segons l'escala i la probabilitat de ventilació mecànica. A més gravetat de l'escala, més dificultat respiratòria i, per tant, més necessitat de suport ventilatori.

També es va observar una alta correlació entre el temps d'estada a la UCIP i la severitat de l'escala. La correlació no era tan forta quan es comparava l'estada hospitalària total, sobretot en els casos moderats i greus. Això és degut a la

prudència en les altes hospitalàries de pacients amb bronquiolitis moderada, ja que se solen mantenir en observació pel risc d'empitjorament al ser lactants molt petits.

En la comparació amb l'escala WD⁶¹, es va veure que hi havia certa correlació entre les categories del BROSJOD i les categories del WD, tal i com s'esperava. Aquest resultat és coherent, ja que les dues variables importants pel càlcul del BROSJOD (la saturació d'hemoglobina i el tiratge), també apareixen en l'escala WD, tot i que usa la PaO₂ enlloc de la saturació d'hemoglobina, un paràmetre de més difícil obtenció i que comporta una agressivitat no sempre justificada (punció arterial).

Per altra banda, la cianosi resulta un paràmetre poc informatiu per a la bronquiolitis. És un fenomen d'aparició tardana, difícil de mesurar i afectat per altres condicions fisiopatològiques.

En canvi, altres variables importants per descriure la bronquiolitis, no incloses en el WD, fan que les dues escales no presentin una correlació perfecta i, per tant, no mesuren exactament el mateix. L'escala WD no té en compte dos paràmetres de gran importància, com són la freqüència respiratòria i la freqüència cardíaca. Ni tant sols l'escala WD modificada per Ferrés⁶² seria adequada ja que, tot i que considera FR i FC, aquestes no estan ajustades per l'edat, que té gran influència pels seus canvis fisiològics.

Revisant la literatura, s'han descrit i publicat moltes escales clíniques per a la valoració dels pacients pediàtrics afectes de bronquiolitis^{63-83,85,89}. Cap, però, ha demostrat unes característiques estadístiques superiors a l'escala BROSJOD.

Una d'elles, l'escala ESBA (Escala de Severitat de la Bronquiolitis Aguda) va ser descrita i validada poc temps abans que el BROSJOD score, i té unes característiques molt semblants⁷³. A diferència del BROSJOD, però, no té en compte ni l'entrada d'aire ni la saturació d'hemoglobina.

Els autors ho justifiquen en que l'entrada d'aire és una variable poc objectiva i molt relacionada amb la FR. No obstant, en el nostre estudi es va veure que era una variable molt important ja que la seva eliminació disminuïa l' α de Cronbach tant a l'ingrés, com a les 24h i 48h. En quant a la saturació d'hemoglobina, els autors expliquen que no l'han tingut en compte perquè consideren que incloure mesures dependents d'aparells resta potencial clínic i no pot ser extensible a l'àmbit extrahospitalari. En el nostre cas no ens sembla que un mesurador de la saturació d'hemoglobina sigui molt difícil d'obtenir fins i tot al medi extrahospitalari i, a canvi, ens dóna una informació molt valuosa.

La consistència interna de l'escala ESBA (0,78) és molt semblant a l'escala BROSJOD en el moment de l'ingrés (0,77). La concordança entre observadors, però, és molt menor (índex Kappa 0,68) quan a l'escala BROSJOD és de 0,84 a l'ingrés, 0,82 a les 24h i 0,90 a les 48h.

L'escala de Tal^{63,64} és un altre score validat per a la bronquiolitis, que considera la presència d'obstrucció de la via aèria però no categoritza segons la severitat. En la metodologia publicada no analitza ni la consistència interna ni la validesa, amb un valor α de Cronbach de 0,6. Els valors augmenten en l'escala de Tal modificada⁶⁵, però segueixen essent menors que l'escala BROSJOD. L'índex Kappa és de 0,72 per l'escala de Tal i 0,70 per l'escala de Tal modificada, quan

l'escala BROSJOD mostra uns índexs Kappa molt superiors, tal i com s'ha comentat anteriorment (0,84 a l'ingrés, 0,82 a les 24h i 0,90 a les 48h).

L'escala ReSVinet va ser publicada el mateix any que el BROSJOD score^{76,77}. Està basada en 7 paràmetres: intolerància alimentària, intervencions mèdiques, dificultat respiratòria, FR, apnea, estat general i febre, amb una totalitat de 20 punts i amb una versió adaptada als pares. De les escales publicades, és la que presenta uns ítems més diferents. Cal resaltar, però, una manca d'ítems que es van veure molt importants en el nostre estudi, com ja s'ha comentat en l'escala ESBA. En canvi altres paràmetres, com la febre, semblen tenir poca rellevància en la mesura de la dificultat respiratòria de pacients afectes de bronquiolitis aguda. En aquest cas, l' α de Cronbach que van obtenir va ser de 0,72 amb un índex kappa de 0,74, dades inferiors que les presentades en l'escala BROSJOD.

Els resultats obtinguts en el primer article d'aquesta tesi, doncs, encoratgen la utilització de l'escala BROSJOD. Aquesta escala coincideix per a diferents observadors i proporciona una mesura adequada de la gravetat dels pacients, fàcilment registrable, que permet seguir la seva evolució al llarg del temps. Suposa una eina útil per la comunicació objectiva entre professionals i és fàcil d'utilitzar per personal ben entrenat, amb una curta corba d'aprenentatge.

Per altra banda, en la bronquiolitis aguda com moltes altres infeccions respiratòries, es prescriuen antibiòtics encara que no siguin necessaris. Les recomanacions actuals de la guia de pràctica clínica de l'Acadèmia Americana de Pediatria (AAP) i l'Institut Nacional d'Excel·lència Sanitària i Assistencial (NICE) per a la bronquiolitis aconsellen no prescriure tractament antibacterià en aquests pacients, tret que hi hagi una infecció bacteriana concomitant o una

gran sospita d'ella^{8,185-187}. Tot i això, es continua fent un ús excessiu a causa de la preocupació per una infecció bacteriana no detectada.

En les infeccions respiratòries agudes, la taxa de prescripció antibiòtica actual se situa per sobre del 85%, valors entre 4 i 9 vegades superiors a les recomanades per les guies clíniques^{152,153}. Es va realitzar un estudi en una unitat pediàtrica que tenia com a objectiu investigar l'efecte de la implementació de la guia NICE per a la bronquiolitis després d'una intervenció educativa, i van aconseguir una reducció absoluta del 16% en les prescripcions d'antibiòtics¹⁸⁸. No obstant, el compliment de les guies no és el desitjat a nivell global i falta molta feina per fer^{189,190}.

A la nostra població d'estudi, l'antibiòtic també s'utilitza en excés, amb una taxa global del 79,9%, però amb una dràstica disminució després d'utilitzar el nou protocol d'aquest estudi (88,2% vs 72,13%).

Revisant la literatura hi ha altres publicacions espanyoles que mostren taxes d'administració antibiòtica molt inferiors (3,2%), però estan realitzades en àmbits molt diferents, com l'atenció primària o urgències, on els pacients tenen moltes menys comorbiditats i, per tant, no comparables al nostre cas¹⁹¹. Els pacients del nostre estudi presenten una bronquiolitis greu (BROSJOD score de 9 punts o superior) amb necessitat d'ingrés a UCIP, generalment amb alteracions analítiques i/o radiològiques i, per tant, pot justificar una taxa més alta de prescripció antibiòtica.

L'ús òptim d'antibiòtics és crucial avui dia a causa de les creixents resistències i la manca de nous antimicrobians. S'ha demostrat clarament una relació directa entre l'ús d'antibiòtics i l'aparició i propagació de soques resistents¹⁹².

L'administració antimicrobiana és una estratègia d'intervencions coordinades per tal d'assolir la teràpia òptima: les "4 D" -Droga correcta, Dosis adequades, Desescalat dirigit pels patògens i Durada adequada. Així s'obté el millor resultat clínic pel pacient amb una mínima toxicitat i un impacte mínim en el desenvolupament de resistències¹⁹³. L'objectiu principal d'aquesta estratègia és disminuir l'ús d'antibiòtics d'ampli espectre en pacients afectes d'infeccions adquirides a la comunitat i ajustar els antibiòtics segons les dades dels cultius.

Aquests programes, a més, comporten un estalvi global, ja que els antibiòtics escollits solen ser menys costosos i es necessiten menys dosis¹⁹³. Actualment, la majoria de la literatura està centrada en la població adulta, però és de vital importància un programa centrat en pediatria, com ja es va implementant en els diferents centres.

A la UCIP, les estratègies de gestió antibiòtica són complicades per moltes raons, essent la més important la gravetat de les infeccions bacterianes. Està demostrat que cada hora de retard en l'administració d'antibiòtics efectius en un xoc sèptic, augmenta la seva mortalitat. No obstant, no tots els pacients que presenten signes i símptomes d'infeccions tenen una infecció bacteriana. Hi ha causes no infeccioses o etiologies víriques que poden causar la mateixa clínica. En conseqüència, sempre que es pugui, és preferible obtenir cultius adequats abans de l'administració d'antibiòtics per poder confirmar la infecció i potenciar el desescalat antibiòtic en un futur. És important una revaloració a les 48-72 hores d'inici dels tractaments per disminuir l'espectre antibiòtic o retirar-los si la infecció és poc probable¹⁹².

Tal i com s'ha comentat anteriorment, la preocupació principal que porta a l'ús excessiu d'antibiòtic en pacients ingressats a la UCIP és la possibilitat d'una

infecció bacteriana no detectada^{52,53}. És, per tant, una necessitat vital disposar d'una eina de diagnòstic per a la IBI, ja que els signes i els símptomes són molt poc específics^{56,57}.

L'ús d'un biomarcador com la PCT es basa en l'evidència que la resposta inflamatòria sol ser proporcional a la gravetat de la infecció. Per tant, quan la resposta està absent o és lleu (no elevació de la PCT), es podrien interrompre els antibiòtics. Els protocols basats en la PCT semblen molt útils en els diversos estudis publicats¹⁹². El més important és l'estudi PRORATA, un assaig clínic controlat, aleatoritzat i multicèntric que va reclutar 621 pacients adults de UCI (307 en el grup PCT i 314 en el grup control). Va demostrar que en el grup de la PCT hi havia una disminució absoluta i significativa de 2,7 dies d'antibiòtic. Amb aquest protocol no hi va haver cap empitjorament en l'evolució clínic, no va augmentar la taxa de reinfecció ni va ser necessari l'inici de nou de la teràpia antibiòtica, en comparació amb el grup control¹⁰⁸. En l'estudi de Nobre et al. van demostrar una disminució de 3,5 dies de tractament antibiòtic i 2 dies d'estada a UCI en pacients amb shock sèptic¹⁰⁴ i Heyland et al. va estudiar la important disminució del cost econòmic amb una reducció de 2,14 dies de tractament antibiòtic que va observar en el seu estudi en la UCI⁹⁵.

S'han realitzat altres estudis en diferents situacions clíniques per demostrar que la PCT també es pot utilitzar en pacients no crítics. Per exemple, un estudi realitzat en pacients amb pneumònia adquirida a la comunitat va demostrar que el grup de la PCT tenia una taxa de prescripció antibiòtica més baixa (84,4% vs 97,5%) i que la durada del tractament també va ser inferior (mediana de 5 dies vs 7 dies)¹⁰⁹.

No hi ha, però, massa estudis en la població pediàtrica, especialment en pacients crítics. Un d'ells, en pacients afectes de pneumònia, va mostrar una disminució de la taxa de prescripció d'antibiòtics en el grup de la PCT del 15%, així com de la durada del tractament¹¹¹. En l'estudi de Launes et al. van demostrar una disminució d'1 dia de tractament antibiòtic en pacients afectes d'una infecció nosocomial¹⁰³.

L'objectiu del segon estudi que forma part d'aquesta tesi, era demostrar que un protocol guiat per PCT en pacients pediàtrics afectes de bronquiolitis greu i ingressats a UCIP era útil i segur.

Es van comparar 2 grups de pacients, abans i després de la implementació del protocol. Aquests grups no tenien diferències estadísticament significatives en les característiques basals i, per tant, eren comparables. Es va demostrar que el grup que utilitzava la PCT com a marcador d'IBI tenia una menor taxa de prescripció antibiòtica (72,13% vs 88,2%) i una menor durada del tractament ($5,05 \pm 3,18$ vs $8,65 \pm 4,8$) de forma estadísticament significativa. Així, el protocol basat en la PCT va permetre una disminució de l'exposició antibiòtica, especialment en aquells pacients sense infecció confirmada, reduint l'aparició d'efectes adversos potencialment greus i la resistència als antibiòtics (a nivell individual i comunitari).

Finalment, en relació amb les variables de resultat, com la durada de la ventilació mecànica o necessitat d'òxid nítric, fàrmacs vasoactius o suport amb ECMO, no hi va haver diferències significatives entre els grups. A més, els pacients del segon període, amb menys durada del tractament antibiòtic, no van presentar un empitjorament clínic que requerís augments de l'estada a la UCIP, amb unes medianes de 6 dies tant en el primer període com en el segon.

LIMITACIONES

7-Limitacions:

La principal limitació del primer estudi és la subjectivitat en la valoració de les variables de l'escala BROSDJOD, que requereixen coneixements específics i entrenament previ. Per al càlcul correcte de l'escala és necessària certa experiència per part del personal sanitari.

Per altra banda, el tamany de la mostra i la inclusió d'un sol centre hospitalari poden dificultar l'extrapolació dels resultats a la població general. Un estudi multicèntric de major tamany podria ajudar a confirmar aquests resultats.

Com a limitacions del segon treball esmentar que no és un assaig controlat aleatori i, per tant, no permet registrar adequadament l'aparició d'efectes adversos per comparar el grup de la PCT amb el grup control. A més, al no ser un estudi multicèntric, no permet inferir els resultats a la població general. A canvi, però, s'ha demostrat que l'estudi compara poblacions homogènies, evitant un possible biaix de selecció i amb una mostra de grandària significativa. La realització d'un assaig clínic aleatoritzat, controlat i multicèntric permetria confirmar aquests satisfactoris resultats.

CONCLUSIONS

8-Conclusions:

8.1 Conclusions del primer article

- 1- L'escala de valoració de bronquiolitis de l'hospital Sant Joan de Déu (BROSJOD) proporciona una mesura vàlida de la gravetat de la bronquiolitis en la població pediàtrica.
- 2- S'han proposat uns nous punts de tall que milloren la capacitat de bona classificació i de predicció de l'estat del pacient. Aquests són: 0-6 (bronquiolitis lleu), 7-9 (bronquiolitis moderada) i 10-16 (bronquiolitis greu).
- 3- L'escala té capacitat pronòstica de l'evolució dels pacients en quant a necessitat de ventilació mecànica i necessitat d'ingrés a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques a mesura que augmenta el seu valor. No té capacitat pronòstica en quant a la valoració de l'estada hospitalària total pels casos moderats i greus, però sí pels casos lleus.
- 4- Existeix certa correlació entre les categories de l'escala BROSJOD i les categories de l'escala WD modificada. El BROSJOD, però, conté una informació molt més detallada i objectiva que no pas l'escala WD.

8.2 Conclusions del segon article

- 1- El protocol guiat per PCT condueix a un descens en l'administració d'antibiòtics i disminueix també la durada del tractament antibiòtic dels pacients afectes de bronquiolitis ingressats en una Unitat de Cures Intensives Pediàtriques.
- 2- La procalcitonina és un biomarcador útil per a guiar el desescalat antibiòtic.
- 3- El protocol guiat per PCT no disminueix l'estada a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques, ni l'estada hospitalària total.
- 4- El protocol guiat per PCT sembla segur per no presentar aquests pacients major nombre d'efectes adversos.

BIBLIOGRAFIA

9-Bibliografía:

1. Parra A, Jiménez C, Hernández S, García E, Cardona AM. Bronquiolitis: artículo de revisión. *Neumol Pediatr*. 2013; 8(2):95–101.
2. Chkhaidze I, Zirakashvili D. Acute viral bronchiolitis in infants. Review. *Georgian Med News*. 2017; 264:43-50.
3. Oymar K, Skjerven HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014; 22-23. doi: 10.1186/1757-7241-22-23.
4. McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child*. 1983; 137:11-3.
5. Megalaa R, Perez GF, Kilaikode-Cheruveettara S, Kotwal N, Rodriguez-Martinez CE, Nino G. Clinical definition of respiratory viral infections in Young children and potential bronchiolitis misclassification. *J Investig Med*. 2018; 66(1):46-51.
6. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*. 2016; 374(1):62–72.
7. Nizar F Maraqa, Russell W Steele. Bronchiolitis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Last update 25 Mar 2018.
8. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014; 134(5): e1474-1502.
9. Lin JA, Madikians A. From bronchiolitis guideline to practice: A critical care perspective. *World J Crit Care Med*. 2015; 4(3):152-158.
10. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166(8):700–706.

11. Breese Hall C, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013; 132(2):341-8.
12. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am Fam Physician*. 2017. 15; 95(2):94-99.
13. Dawson-Caswell M, Muncie HL Jr. Respiratory syncytial virus infection in children. *Am Fam Physician*. 2011; 83(2):141–146.
14. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 Suppl A:S119-26.
15. 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.
16. Bayrakdar F, Kocabas CN, Altas AB, Kavuncuoglu HG, Cosgun Y, Mısırlıoglu ED, et al. Genetic variability human respiratory syncytial virus subgroups A and B in Turkey during six successive epidemic seasons, 2009-2015. *J Med Virol*. 2018; 90(3):456-463.
17. Gimferrer L, Campins M, Codina MG, Martín MC, Fuentes F, Esperalba J, et al. Molecular epidemiology and molecular characterization of respiratory syncytial viruses at a tertiary care university hospital in Catalonia (Spain) during the 2013-2014 season. *J Clin Virol*. 2015; 66:27-32.
18. Gimferrer L, Andrés C, Campins M, Codina MG, Rodrigo JA, Melendo S, et al. Circulation of a novel human respiratory syncytial virus Group B genotype during the 2014-2015 season in Catalonia (Spain). *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(1):97.e5-97.e8.
19. Gimferrer L, Vila J, Piñana M, Andrés C, Rodrigo-Pendás JA, Peremiquel-Trillas P, et al. Virological surveillance of human respiratory syncytial virus A and B at a tertiary hospital in Catalonia (Spain) during five consecutive seasons (2013-2018). *Future Microbiol*. 2019; 14:373-381.
20. Stollar F, Alcoba G, Gervais A, Argiroffo CB. Virologic testing in bronchiolitis: does it change management decisions and predict outcomes? *Eur J Pediatr*. 2014; 173(11):1429–1435.

21. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child*. 2010; 95(1):35-41.
22. Fretzayas A, Moustaki M. Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy. 2017; 13(4):293-299.
23. Petrarca L, Nenna R, Frassanito A, Perangeli A, Leonardi S, Scagnolari C, et al. Acute bronchiolitis: influence of viral coinfection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons. *J Med Virol*. 2018; 90(4):631-638.
24. Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiology & Infection* 2003; 131: 867-872.
25. Mansbach JM, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. US outpatient office visits for bronchiolitis, 1993-2004. *Ambul Pediatr* 2007; 7: 304.
26. Ucrós S, Dueñas EM, Gutiérrez ML. Calendario y variación estacional de las afecciones respiratorias en la ciudad de Santafé de Bogotá. *Rev Colomb Neumol* 1997; 9: 124-32.
27. Chu HY, Kuypers J, Renaud C, Wald A, Martin E, Fairchok M, et al. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus transmission in childcare. *J Clin Virol*. 2013; 57(4):343–350.
28. Hancock DG, Charles-Britton B, Dixon DL, Forsyth KD. The heterogeneity of viral bronchiolitis: A lack of universal consensus definitions. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(9):1234-1240.
29. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Úbeda-Sansano I, Alemán-Sánchez S, Pérez-Vilar S, Puig-Barberà J, et al. Population-based Analysis of Bronchiolitis Epidemiology in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(3):275-80.
30. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(6):913-920.

31. Simoes EAF, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22:S13–20.
32. Ochoa Sangrador C, Gonzalez de Dios J y Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo (BRonquiolitis–Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (II): epidemiología de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(3):222.e1–222.e26.
33. Esquivel RR. Factores de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis severa en niños menores de 2 años admitidos al Hospital del Niño, Panamá de diciembre de 2013 a abril de 2014. *Pediatr Panamá*. 2016; 45 (3): 26-32.
34. Cilla G, Sarasua A, Montes M, Arostegui N, Vicente D, Perez Yarza E, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. *Epidemiol Infect*. 2006; 134:506–13.
35. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr*. 2003; 143(5 Suppl):S112–S117.
36. 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.
37. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Wu P, et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics*. 2007;119:1104–12.
38. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jimenez J, Fernandez-Colomer B, Guzman-Cabanas J, Echaniz-Urcelay I, et al. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27:788–93.
39. Weisgerber MC, Lye PS, Li SH, Bakalarski D, Gedeit R, Simpson P, et al. Factors predicting prolonged hospital stay for infants with bronchiolitis. *J Hosp Med*. 2011; 6(5):264–270.

40. Marlais M, Evans J, Abrahamson E. Clinical predictors of admission in infants with acute bronchiolitis. *Arch dis child*. 2011; 96(7):648–52.
41. Weisman L.E. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22:S33–9.
42. Albernaz EP, Menezes AMB, Cesar JA, Victoria CG, Barros FC, Halpern R. Risk factors associated with hospitalization for bronchiolitis in the post-neonatal period. *Revista de Saude Publica*. 2003; 37:485–93.
43. Nielsen HE, Siersma V, Andersen S, Gahrn-Hansen B, Mordhorst CH, Norgaard-Pedersen B, et al. Respiratory syncytial virus infection–risk factors for hospital admission: a case-control study. *Acta Paediatr*. 2003; 92:1314–21.
44. Cooper AC, Banasiak NC, Allen PJ. Management and prevention strategies for respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and Young children: a review of evidence-based practice interventions. *Pediatr Nurs*. 2003; 29(6):452-6.
45. Jordan I, Balaguer M. Immune response in RSV bronchiolitis: The key to more effective therapeutic interventions. *J Pediatr Intensive Care*. 2012; 1(3):127-134.
46. Sardón O, Korta J, Pérez-Yarza EG. Bronquiolitis. *Anales de Pediatría Continuada* 2007; 5(6):332-342.
47. Claret G, Simó M, Luaces C. Bronquiolitis aguda en la urgència pediàtrica. *Anales de Pediatría Continuada* 2010; 8(6): 279-285.
48. Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Ped Infec Dis J*. 2007; 26: 733-739.

49. Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, Bonci E, Salvadei S, Scagnolari C, et al. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J*. 2012; 39(2):396-402.
50. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics*. 2013; 132(5):e1194–e1201.
51. Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr*. 2003; 143(5 Suppl):S142–S149.
52. Duttweiler L, Nadal D, Frey B. Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2004; 89(12):1155-7.
53. Hishiki H, Ishiwada N, Fukasawa C, Abe K, Hoshino T, Aizawa J, et al. Incidence of bacterial coinfection with respiratory syncytial virus bronchopulmonary infection in pediatric inpatients. *J Infect Chemother*. 2011;17(1):87-90.
54. 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. *Ped infec dis J*. 2004; 23 (11): 990-004.
55. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (10):CD005189.
56. 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(4):311-5.
57. 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(11):963–8.
58. Voets S, Van Berlaer G, Hachimi-Idrissi S. Clinical predictors of the severity of bronchiolitis. *Eur J Emerg Med* 2006; 13:134–138.

59. Gajdos V, Beydon N, Bommenel L, Pellegrino B, De Pontual L, Bailleux S, et al. Inter-Observer Agreement Between Physicians, Nurses, and Respiratory Therapists for Respiratory Clinical Evaluation in Bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology*. 2009; 44:754–762.
60. Christakis DA, Cowan CA, Garrison MM, Molteni R, Marcuse E, Zeer DM. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2005; 115(4):878-84.
61. Wood D, Downes J, Leeks K. A clinical scoring system for diagnosis of respiratory failure. *Am J Dis Child* 1972; 123:227–228.
62. Ferrés J. Comparison of two nebulized treatments in wheezing infants. *Eur Resp J*. 1988; 1:306.
63. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics*. 1983; 71(1):13–8.
64. Puebla S, Bustos L, Valenzuela M, Hidalgo M, Alliu C, Moscoso G, et al. La escala de Tal como test diagnóstico y el diagnóstico clínico como gold Standard en el síndrome bronquial obstructivo del lactante. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2008; 10:45–53.
65. Golan-Tripto I, Goldbart A, Akel K, Dizitzer Y, Novack V, Tal A. Modified Tal Score: Validated score for prediction of bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol*. 2018; 53(6):796-801.
66. Luarte-Martínez S, Rodríguez-Núñez I, Astudillo P. Validity and reliability of the modified Tal score in Chilean children. A multicenter study. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(4):340-6.
67. Bierman CW, Pierson WE. The pharmacologic management of status asthmaticus in children. *Pediatrics*. 1974; 54:245.
68. Dávila Agüero GR, Chiarella P. En busca de un nuevo puntaje clínico de evaluación de crisis asmática en niños. *Enfermedades del Torax*. 2001; 44(3).

69. Nayani K, Naeem R, Munir O, Naseer N, Feroze A, Brown N, et al. The clinical respiratory score predicts paediatric critical care disposition in children with respiratory distress presenting to the emergency department. *BMC Pediatrics*. 2018; 18:339. doi.org/10.1186/s12887-018-1317-2.
70. Smith SR, Baty JD, Hodge D. Validation of the pulmonary score: an asthma severity score for children. *Acad Emerg Med*. 2002; 9(2):99-104.
71. Carroll CL, Sekaran AK, Lerer TJ, Schramm CM. A Modified Pulmonary Index Score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94:355–359.
72. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics*. 1987; 79(6):939–45.
73. Ramos Fernández JM, Córdón Martínez A, Galindo Zavala R, Urda Cardona A. Validation of an acute bronchiolitis severity scale. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(1):3-8.
74. Ramos-Fernández JM, Piñero-Domínguez P, Abollo-López P, Moreno-Pérez D, Córdón-Martínez AM, Milano-Manso G, et al. Validation study of an acute bronchiolitis severity scale to determine admission to a Paediatric Intensive Care Unit. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89(2):104-110.
75. Ho Jen Chin, Quah Ban Seng. Reliability and Validity of the Respiratory Score in the Assessment of Acute Bronchiolitis. *Malays J Med Sci*. 2004; 11(2): 34–40.
76. Justicia-Grande AJ, Pardo-Seco J, Cebey-López M, Vilanova-Trillo L, Gómez-Carballa A, Rivero-Calle I, et al. Development and Validation of a New Clinical Scale for Infants with Acute Respiratory Infection: The ReSVinet Scale. *PLoS One*. 2016; 11(6):e0157665.
77. Justicia-Grande AJ, Martín-Torres F. The ReSVinet Score for Bronchiolitis: A Scale for All Seasons. *Am J Perinatol*. 2019; 36(S 02):S48-S53.
78. Van Miert C, Abbott J, Verheoff F, Lane S, Carter B, McNamara P. Development and validation of the Liverpool infant bronchiolitis severity score: a research protocol. *J Adv Nurs*. 2014; 70(10):2353-62.

79. Duarte-Dorado DM, Madero-Orostegui DS, Rodriguez-Martinez CE, Nino G. Validation of a scale to assess the severity of bronchiolitis in a population of hospitalized infants. *J Asthma*. 2013; 50(10):1056-61.
80. Walsh P, Rothenberg SJ, O'Doherty S, Hoey H, Healy R. A validated clinical model to predict the need for admission and length of stay in children with acute bronchiolitis. *Eur J emerg med*. 2004; 11(5):265–72.
81. Walsh P, Gonzales A, Satar A, Rothenberg SJ. The interrater reliability of a validated bronchiolitis severity assessment tool. *Pediatric emergency care*. 2006; 22(5):316–20.
82. Rodriguez H, Hartert TV, Gebretsadik T, Carroll KN, Larkin EK. A simple respiratory severity score that may be used in evaluation of acute respiratory infection. *BMC Res Notes*. 2016; 9(1):85.
83. Gorelick M, Stevens MW, Schultz TR, Scribano PV. Performance of a Novel Clinical Score, the Pediatric Asthma Severity Score (PASS), in the Evaluation of Acute Asthma. *Acad Emerg Med*. 2004; 11(1):10-18.
84. Liu LL, Gallaher MM, Davis RL, Rutter CM, Lewis TC, Marcuse EK. Use of a respiratory clinical score among different providers. *Pediatric pulmonol*. 2004; 37(3):243–8.
85. Destino L, Weisgerber MC, Soung P, Bakalarski D, Yan K, Rehborg R, et al. Validity of respiratory scores in bronchiolitis. *Hospital pediatrics*. 2012; 2(4):202–9.
86. McCallum GB, Morris PS, Wilson CC, Versteegh LA, Ward LM, Chatfield MD, et al. Severity scoring systems: are they internally valid, reliable and predictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? *Pediatr Pulmonol*. 2013; 48:797–803.
87. Rödl S, Resch B, Hofer N, Marschitz I, Madler G, Eber E, et al. Prospective evaluation of clinical scoring systems in infants with bronchiolitis admitted to the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31:2667–2672.

88. Bekhof J, Reimink R, Brand Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev.* 2014; 15: 98–112.
89. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Nino G. Systematic review of instruments aimed at evaluating the severity of bronchiolitis. *Paediatr Respir Rev.* 2018; 25: 43–57.
90. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *The American review of respiratory disease.* 1992; 145(1):106–9.
91. Caritg J, Ortega J, Artigas S, Pons M, Mainou C, Camarasa F. Bronquiolitis. Aspectos novedosos actuales. Pauta de actuación. *Arch Pediatr* 1999; 50:104–111.
92. 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(4):429-33.
93. Akenroye AT, Baskin MN, Samnaliev M, Stack AM. Impact of a bronchiolitis guideline on ED resource use and cost: a segmented time-series analysis. *Pediatrics.* 2014; 133(1):227–234.
94. Fernández Lopez A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J; Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(10):895-903.
95. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Critical Care Medicine* 2011; 39(7): 1792-1799.
96. Gupta R, Singh V, Patrikar S, Hazra N, Mathai SS. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *J Nepal Paediatr Soc.* 2013; 33(2):106–9.

97. Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(10):620-30.
98. Korppi M, Remes S. Serum procalcitonin in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J.* 2001; 17(4):623–7.
99. Slieker JC, Aellen S, Eggimann P, Guarnero V, Schäfer M, Demartines N. Procalcitonin-Guided Antibiotics after Surgery for Peritonitis: A Randomized Controlled Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2017; 2017:1–6.
100. Liao PF, Ku MS, Tsai JD, Choa YH, Hung TW, Lue KH, et al. Comparison of procalcitonin and different guidelines for first febrile urinary tract infection in children by imaging. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29(9):1567–74.
101. Pontrelli G, Crescenzo F De, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Carducci FC, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(302):1–12.
102. Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, Kannikeswaran N, Stanley R, Singal B, et al. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *Acad Emerg Med.* 2014; 21 (2):171-179.
103. Launes C, Esteban E, Balaguer M, Alsina M, Cambra FJ, Jordan I. Procalcitonin-guidance reduces antibiotic exposure in children with nosocomial infection (PRORANI). *J Infect.* 2016; 72(2):250–3.
104. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(5):498–505.
105. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections--hope for hype? *Swiss Med Wkly.* 2009; 139(23–24):318–26.
106. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 10:CD007498.

107. Laham JL, Breheny PJ, Gardner BM, Bada H. Procalcitonin to Predict Bacterial Coinfection in Infants With Acute Bronchiolitis: A Preliminary Analysis. *Pediatr Emerg Care*. 2014; 30(1):11–5.
108. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9713):463–74.
109. Long W, Deng X, Zhang Y, Lu G, Xie J, Tang J. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2011; 16(5):819–24.
110. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evidence-Based Child Heal*. Wiley Blackwell; 2013; 8(4):1297–371.
111. Esposito S, Tagliabue C, Picciolli I, Semino M, Sabatini C, Consolo S, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respir Med*. 2011;105(12):1939–45.
112. García-Salido A, Oñoro G, Melen GJ, Gómez-Piña V, Serrano-González A, Ramírez-Orellana M, et al. Serums RAGE as a Potential Biomarker for Pediatric Bronchiolitis: A Pilot Study. *Lung*. Springer US; 2015; 193(1):19–23.
113. Nagakumar P, Doull. Current therapy for bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2012; 97(9):827-30.
114. Simó Nebot M, Claret Teruel G, Luaces Cubells C, Estrada Sabadell MD, Pou Fernández J. Guía de práctica clínica sobre la bronquiolitis aguda: recomendaciones para la práctica clínica. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73(4): 208.e10.
115. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics*. 2010; 125(2):342-9.
116. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11(1):39-45; quiz 45.

117. Groothuis JR, Woodin KA, Katz R, Robertson AD, McBride JT, Hall CB, et al. Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. *The Journal of pediatrics*. 1990; 117(5):792–8.
118. Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46(4):324–347.
119. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr*. 1998; 157(3):215-20.
120. Brand PL, Vaessen-Verberne AA. Differences in management of bronchiolitis between hospitals in the Netherlands. Dutch Paediatric Respiratory Society. *Eur J Pediatr*. 2000; 159(5):343-7.
121. De Brasi D, Pannuti F, Antonelli F, de Seta F, Siani P, de Seta L. Therapeutic approach to bronchiolitis: why pediatricians continue to overprescribe drugs? *Italian journal of pediatrics*. 2010; 36:67.
122. Carande EJ, Galiza EP, Nickless A, Pollard AJ, Drysdale SB. Viral bronchiolitis management in hospitals in the UK. *J Clin Virol*. 2018; 104:29-33.
123. Bradshaw ML, Déragon A, Puligandla P, Emeriaud G, Canakis AM, Fontela PS. Treatment of severe bronchiolitis: A survey of Canadian pediatric intensivists. *Pediatr Pulmonol*. 2018; 53(5):613-618.
124. Pierce HC, Mansbach JM, Fisher ES, Macias CG, Pate BM, Piedra PA, et al. Variability of intensive care management for children with bronchiolitis. *Hosp Pediatr* 2015; 5(4):175-184.
125. Flores-González JC, Mayordomo-Colunga J, Jordan I, Miras-Veiga A, Montero-Valladares C, Olmedilla-Jodar M, et al. Prospective multicentre study on the epidemiology and current therapeutic management of severe bronchiolitis in Spain. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:2565397. doi: 10.1155/2017/2565397.
126. Schuh S, Babl FE, Dalziel SR, Freedman SB, Macias CG, Stephens D, et al. Practice Variation in Acute Bronchiolitis: A Pediatric Emergency Research Networks Study. *Pediatrics*. 2017; 140(6).

127. Mecklin M, Heikkilä P, Korppi M. The change in management of bronchiolitis in the intensive care unit between 2000 and 2015. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(7):1131-1137.
128. Kua KP, Lee SW. Complementary and alternative medicine for the treatment of bronchiolitis in infants: A systematic review. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0172289.
129. Bar A, Srugo I, Amirav I, Tzverling C, Naftali G, Kugelman A. Inhaled furosemide in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Pediatric pulmonol*. 2008; 43(3):261–7.
130. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (6):CD001266.
131. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, Klassen TP, Vandermeer B. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342:d1714.
132. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean MC. Short acting beta2-agonists for recurrent wheeze in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2):CD002873.
133. Zomer-Kooijker K, Van der Ent CK, Ermers MJ, Rovers MM, Bont LJ. Lack of long-term effects of high-dose inhaled beclomethasone for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(1):19–23.
134. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and Young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (6):CD004878.
135. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy* 2019; 74(1):40-52.

136. Mansbach JM, Clark S, Teach SJ, Gern JE, Piedra PA, Sullivan AF, et al. Children Hospitalized with Rhinovirus Bronchiolitis Have Asthma-Like Characteristics. *J Pediatr* 2016; 172: 202–204.e1.
137. Koistinen A, Lukkarinen M, Turunen R, Vuorinen T, Vahlberg T, Camargo CA Jr, et al. Prednisolone for the first rhinovirus-induced wheezing and 4-year asthma risk: A randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28(6):557-563.
138. Veldhoen E.S, Smulders C.A, Kappen T.H, Calis J.C, Van Woensel J, Paulien A.M, et al. Post-extubation stridor in Respiratory Syncytial Virus bronchiolitis: Is there a role for prophylactic dexamethasone? *PLoSOne*. 2017; 12(2): e0172096.
139. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (6):CD003123.
140. Skjerven HO, Hunderi JO, Brüggmann-Pieper SK, Brun AC, Engen H, Eskedal L, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2013; 368(24):2286-93.
141. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Pediatrics*. 2015; 136(4):687-701. Erratum in: *Pediatrics*. 2016; 137(4).
142. Chao JH, Sinert R. Is Nebulized Hypertonic Saline Solution Effective for Acute Bronchiolitis? *Ann Emerg Med*. 2017; 69(1):e1-e2.
143. Everard ML, Hind D, Ugonna K, Freeman J, Bradburn M, Dixon S, et al. Saline in acute bronchiolitis RCT and economic evaluation: hypertonic saline in acute bronchiolitis— randomised controlled trial and systematic review. *Health Technol Assess*. 2015; 19(66):1-130.
144. Everard ML, Hind D, Ugonna K, Freeman J, Bradburn M, Cooper CL, et al. SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax*. 2014; 69(12):1105-12.

145. Stobbelaar K, Kool M, de Kruijf D, Van Hoorenbeeck K, Jorens P, De Dooy J, et al. Nebulised hypertonic saline in children with bronchiolitis admitted to the paediatric intensive care unit: A retrospective study. *J Paediatr Child Health*. 2019. doi: 10.1111/jpc.14371.
146. Beal G, Barbier C, Thoret S, Rubio A, Bonnet M, Mazet R, et al. Nebulized hypertonic saline 3% for 1 versus 3 days in hospitalized bronchiolitis: a blinded non-inferiority randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2019; 19(1):417.
147. Wang ZY, Li XD, Sun AL, Fu XQ. Efficacy of 3% hypertonic saline in bronchiolitis: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019; 18(2):1338-1344.
148. Jaquet-Pilloud R, Verga ME, Russo M, Gehri M, Pauchard JY. Nebulised hypertonic saline in moderate-to-severe bronchiolitis: a randomised clinical trial. *Arch Dis Child*. 2019. doi: 10.1136/archdischild-2019-317160.
149. Jacobs JD, Foster M, Wan J, Pershad J. 7% Hypertonic saline in acute bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2014; 133(1):e8–e13.
150. Chandelia S, Yadav AK, Kumar D, Chadha N. Magnesium sulphate for acute bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2018(2): CD012965.
151. Shein SL, Kong M, McKee B, O’Riordan M, Toltzis P, Randolph AG. Antibiotic Prescription in Young Children With Respiratory Syncytial Virus-Associated Respiratory Failure and Associated Outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20(2):101-109.
152. Samson L, Cooke C, Macdonald N. Analysis of antibiotic use and misuse in children hospitalized with RSV infection. *Paediatr Child Health*. 1999; 4(3):195–199.
153. McCullough AR, Pollack AJ, Plejdrup Hansen M, Glasziou PP, Looke DF, Britt HC, et al. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med Journal Aust*. 2017; 207 (2): 65-69.
154. Levin D, Tribuzio M, Green-Wrzesinski T, Ames B, Radwan S, Jarvis JD, et al. Empiric antibiotics are justified for infants with respiratory syncytial virus

- lower respiratory tract infection presenting with respiratory failure: A prospective study and evidence review. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11(3):390–5.
155. Oakley E, Borland M, Neutze J, Acworth J, Krieser D, Dalziel S, et al. Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2013; 1(2):113–120.
156. Kugelman A, Raibin K, Dabbah H, Chistyakov I, Srugo I, Even L, et al. Intravenous fluids versus gastric-tube feeding in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized, prospective pilot study. *J Pediatr*. 2013; 162(3):640-642.e1.
157. Kallappa C, Hufton M, Millen G, Ninan TK. Use of high flow nasal cannula oxygen (HFNCO) in infants with bronchiolitis on a paediatric ward: a 3-year experience. *Arch Dis Child*. 2014; 99(8):790–791.
158. Hanlon D. High flow nasal cannula oxygen therapy for infants and Young children with bronchiolitis. *Aust Nurs Midwifery J*. 2014; 22(3):28-31.
159. Kneyber MC. Is there a role for high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent endotracheal intubation in children with viral bronchiolitis? *Arch Dis Child*. 2013; 98(12):1018-20.
160. Sachs N, Rom E, Schonfeld T, Gavish R, Berger I, Krause I. Short-Term High-Flow Nasal Cannula for Moderate to Severe Bronchiolitis Is Effective in a General Pediatric Ward. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019; 58(14):1522-1527.
161. Lebel MH, Gauthier M, Lacroix J, Rousseau E, Buithieu M. Respiratory failure and mechanical ventilation in severe bronchiolitis. *Arch dis child* 1989; 64(10): 1431-1437.
162. Flamant C, Hallalel F, Nolent P, Chevalier JY, Renolleau S. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in children: from short mechanical ventilation to extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J pediatr* 2005; 164(2): 93-98.
163. Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients

- between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 1; 2:CD004873.
164. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774-93.
165. Shova SS, Mutanabbi M. Serum Na⁺ Level in Children Suffering from Acute Bronchiolitis: A Review. *Mymensingh Med J.* 2019; 28(3):716-718.
166. Shein SL, Slain K, Martinez Schlurmann N, Speicher R, Rotta AT. Hyponatremia and Hypotonic Intravenous Fluids Are Associated With Unfavorable Outcomes of Bronchiolitis Admissions. *Hosp Pediatr.* 2017; 7(5):263-270.
167. Albinski M, Gämperli L, Regamey N, Stettler J, Tomaske M. Hyponatraemia in Paediatric Bronchiolitis - a Harmful Complication not to be Ignored. *Klin Padiatr.* 2016; 228(5):275-6.
168. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and Young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 329(21):1524–30.
169. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and Young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014; 134(2):e620–e638.
170. Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J; Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección del virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 372-4.
171. Lin L. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989; 45: 255-268.
172. Carrasco JL, Jover L. Estimating the generalized concordance correlation coefficient through variance components. *Biometrics* 2003; 59:849–858.

173. Lin L. Total deviation index for measuring individual agreement with applications in laboratory performance and bioequivalence. *Stat Med* 2000; 19:255–270.
174. Escaramís G, Ascaso C, Carrasco JL. The Total Deviation Index estimated by Tolerance Intervals to evaluate the concordance of measurement devices. *BMC Medical research methodology* 2010; 10(1): 31.
175. King TS, Chinchilli VM. A generalized concordance correlation coefficient for continuous and categorical data. *Stat Med* 2001; 20(14): 2131-2147.
176. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of test. *Psychometrika* 1951; 16:297–334.
177. Everitt BS. *The Cambridge Dictionary of Statistics* (2nd Edition). Cambridge University Press, 2002.
178. Mossman D. Three-way ROCs. *Medical Decision Making* 1999; 19: 78–89.
179. Dreiseitl S, Ohno-Machado L, Binder M. Comparing Three-class Diagnostic Tests by Three-way ROC Analysis. *Medical Decision Making* 2000; 20: 323–331.
180. Skaltsa K, Jover L, Fuster D, Carrasco JL. Optimum threshold estimation based on cost function in a multistate diagnostic setting. *Stat Med* 2012; 31:1098–1109.
181. Nakas CT, Alonzo TA, Yiannoutsos CT. Accuracy and cut-off point selection in three-class classification problems using a generalisation of the Youden index. *Stat Med* 2010; 29:2946–2955.
182. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression* (2nd Edition). Wiley, 2004.
183. Kendall MG. A New Measure of Rank Correlation. *Biometrika* 1938; 30: 81-93.

184. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. Prism III: An updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med.* 1996; 24(5):743–752.
185. Caffrey Oswald E, Clarke JR. NICE clinical guideline: bronchiolitis in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016; 101(1):46-8.
186. Ricci V, Delgado Nunes V, Murphy MS, Cunningham S; Guideline Development Group and Technical Team. Bronchiolitis in children: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2015; 350:h2305.
187. Paul SP, Rogers EK, Bhatt JM. NICE guidelines on bronchiolitis: a robust appraisal of current evidence. *Br J Hosp Med (Lond).* 2016; 77(4):212-5.
188. Breakell R, Thorndyke B, Clennett J, Harkensee C. Reducing unnecessary chest X-rays, antibiotics and bronchodilators through implementation of the NICE bronchiolitis guideline. *Eur J Pediatr.* 2018; 177(1):47-51.
189. Griffiths B, Riphagen S, Lillie J. Management of severe bronchiolitis: impact of NICE guidelines. *Arch Dis Child.* 2018. pii: archdischild-2018-315199. doi: 10.1136/archdischild-2018-315199.
190. Barr R, Carande EJ, Pollard AJ, Drysdale SB. Change in viral bronchiolitis management in hospitals in the UK after the publication of NICE guideline. *J Clin Virol.* 2018; 105:84-87.
191. Guzmán Molina C, Velasco Rodríguez-Belvís M, Coroleu Bonet A, Vall Combelles O, García-Algar Ó. Antibióticos en las infecciones respiratorias en urgencias pediátricas hospitalarias. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50(9):375–8.
192. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care.* 2014; 18(5):480.
193. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clinic Proceedings.* Mayo Foundation; 2011. p. 1113–23.

ANNEX

10-Annex:

10.1 Escales clíniques per a la valoració de la bronquiolitis

Taula 27. Escala Wood-Downes⁶¹

Punts	0	1	2
<i>Cianosi</i>	No	Sí o No	Sí o No
<i>PaO₂</i>	70-100 mmHg	<70 mmHg (amb aire)	<70 mmHg (amb O ₂ al 40%)
<i>Murmuri respiratori</i>	Normal	Desigual	Disminuït o absent
<i>Sibilàncies</i>	No	Moderades	Intenses (o absents)
<i>Tiratge</i>	No	Moderat	Marcat
<i>Nivell de consciència</i>	Normal	Agitat	Estupor o en coma

PaO₂: pressió d'oxigen en sang arterial; mmHg: mil·límetres de mercuri; O₂: oxigen

Lleu: 0-3, moderat: 4-5, greu: >6

Taula 28. Escala Wood-Downes modificada per Ferrés⁶²

	0	1	2	3
Sons sibilants	No	Al final de l'expiració	Tota l'expiració	Inspiratoris i espiratoris
Tiratge	No	Subcostal i intercostal	+ Supraclavicular i aleteig	+ Supraesternal
Entrada d'aire	Bona	Regular	Molt disminuïda	Silent
FR	<30 rpm	31-45 rpm	46-60 rpm	>60 rpm
FC	<120 bpm	>120 bpm		
Cianosi	No	Sí		

FC: freqüència cardíaca; FR: freqüència respiratòria; rpm: respiracions per minut; bpm: batecs per minut

Lleu: 1-3, moderat: 4-7, greu: 8-14

Taula 29. Escala de Tal^{63,64}

Puntuación clínica de la escala de Tal					
Puntaje	Frecuencia respiratoria		Sibilancia*	Cianosis	Retracción
	< 6 meses	> 6 meses			
0	< 40	< 30	No	No	No
1	41-55	31-45	Fin de espiración con fonendoscopio	Perioral al llorar	(+)
2	56-70	46-60	Inspiración y espiración con fonendoscopio	Perioral en reposo	(++)
3	> 70	> 60	Audibles a distancia	Generalizada en reposo	(+++)

* Las sibilancias pueden no auscultarse en obstrucción grave.
Obstrucción leve: Puntuación 1-5
Obstrucción moderada: Puntuación 6-8
Obstrucción grave: Puntuación 9-12

Taula 30. Escala de Tal modificada^{65,66}

Punts	Frequència respiratòria		Sibilants	SatO ₂	Retracció
	< 6 mesos	> 6 mesos			
0	≤40	≤30	No	≥ 95%	No
1	41-55	31-45	Final de l'expiració	92-94%	Subcostal
2	56-70	46-60	Inspiració i expiració	90-91%	Subxifoïdal
3	>70	>60	Audibles a distància	≤ 89%	Aleteig nasal

SatO₂: saturació d'oxigen

Lleu: ≤ 4, moderat: 5-8, greu: ≥ 9

Taula 31. Escala de Bierman-Pierson^{67,68}

Punts	FR < 6 mesos	FR > 6 mesos	Sibilants	Retraccions	Cianosi
0	< 40	< 30	No	No	No
1	41-55	31-45	Espiració amb fonendoscopi	Lleu (1 paquet muscular)	Peri-oral al plor
2	56-70	46-60	Inspiració i espiració amb fonendoscopi	Moderada (2 paquets musc)	Peri-oral en repòs
3	>70	>60	Audibles sense fonendoscopi o tòrax silent	Severa (>2 paquets musc)	Generalitzada en repòs

FR: freqüència respiratòria

Lleu: 0-4, moderat: 5-8, greu: 9-12

Taula 32. The clinical respiratory score (CRS)⁶⁹

Assess	Score 0	Score 1	Score 2
Respiratory Rate	Age 1–5 years: < 30 Age > 5 years: < 20	Age 1–5 years: 30–40 Age > 5 years: 20–30	Age 1–5 years: > 40 Age > 5 years: > 30
Auscultation	Good air movement, Expiratory scattered wheezing or loose rales/crackles	Depressed air movement, inspiratory and expiratory wheezes or rales/crackles	Diminished or absent breath sounds, severe wheezing or rales/crackles or marked prolonged expiration
Use of Accessory Muscles	Mild to no use of accessory muscles. Mild to no retractions or nasal flaring on inspiration	Moderate intercostal retractions, mild to moderate use of accessory muscles, nasal flaring.	Severe intercostal and substernal retractions, nasal flaring
Mental Status	Normal to Mildly irritable	Irritable, agitated, restless	Lethargic
Room Air SpO ₂	> 95%	90–95%	< 90%
Color	Normal	Pale to normal	Cyanotic, dusky

Based on the total score obtained there can be 3 categories of respiratory distress: Mild (< 3), Moderate (4–7), Severe (8–12). (References [15–17])

Taula 33. Pulmonary Score⁷⁰

Puntuación*	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de músculos accesorios-esternocleidomastoideo
	< 6 años	≥ 6 años		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración (estetoscopio)	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	> 60	> 50	Inspiración y espiración, sin estetoscopio**	Actividad máxima

*Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0, máximo 9).

**Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada, puntuar el apartado sibilancias con un 3.

Crisis leve: 0-3 puntos; moderada: 4-6 puntos; grave: 7-9 puntos.

El uso de músculos accesorios se refiere solo al esternocleidomastoideo, que es el único músculo que se ha correlacionado bien con el grado de obstrucción.

Taula 34. The modified Pulmonary Index Score (MPIS)⁷¹

Category	Score			
	0	1	2	3
Oxygen saturation, %	>95	93-95	90-92	<90
Accessory muscle use	None	Mild	Moderate	Severe
Inhalation-exhalation ratio	2:1	1:1	1:2	1:3
Wheezing	None	End expiratory	Inspiratory and expiratory wheeze, good aeration	Inspiratory and expiratory wheeze, decreased aeration
Heart rate, /min				
<3 years old	<120	120-140	141-160	>160
≥3 years old	<100	100-120	121-140	>140
Respiratory rate, /min				
<6 years old	≤30	31-45	46-60	>60
≥6 years old	≤20	21-35	36-50	>50

Taula 35. Escala RDAI (Respiratory Distress Assessment Instrument)⁷²

Variable	Points				
	0	1	2	3	4
Wheezing					
Inspiration	None	Part	All		
Expiration	None	End	1/2	3/4	All
Lung fields	None	≤2 of 4	≥3 of 4		
Retractions					
Supraclavicular	None	Mild	Moderate	Marked	
Intercostal	None	Mild	Moderate	Marked	
Subcostal	None	Mild	Moderate	Marked	

Taula 36. Escala ESBA⁷³

Puntuación	0	1	2	3	4
Sibilancias	No	Sibilancias al final de la espiración	Sibilancias en toda la espiración	Sibilancias ins-espiratorias	Hipoflujo
Crepitantes	No	Crepitantes en un campo	Crepitantes en 2 campos	Crepitantes en 3 campos	Crepitantes en 4 campos
Esfuerzo	Ningún esfuerzo	Tiraje subcostal o intercostal inferior	+ tiraje supraesternal o aleteo	+ aleteo nasal y supraesternal (universal)	
Relación i/e	Normal	Simétrica	Invertida		
Frecuencia Respiratoria		0 puntos		1 punto	2 puntos
<i>Edad (meses)</i>					
< 2 m		< 57		57-66	> 66
2-6 m		< 53		53-62	> 62
6-12m		< 47		47-55	> 55
Frecuencia cardiaca		0 punto		1 puntos	2 puntos
<i>Edad</i>					
7 días-2 meses		125-152		153-180	> 180
2-12 meses		120-140		140-160	> 160

i/e: inspiración/espiración.

Taula 37. Escala de Wang⁷⁵

Clinical signs and score of the Wang Respiratory Score

Score	Respiratory Rate	Wheezing	Retraction	General Condition
0	<30	None	None	Normal
1	30–45	Terminal expiration or only with stethoscope	Intercostal recession	
2	46–60	Entire expiration or audible on expiration without stethoscope	Trachea-sternal recession	
3	>60	Inspiration and expiration without stethoscope	Severe with nasal flow	Irritable/lethargic/poor feeding

Lleu 0-4, moderat 4-8, greu 8-12

Taula 38. Kristjansson Respiratory Score⁷⁵

Clinical signs and scores for the Kristjansson Respiratory Score

Score	Respiratory Rate (breaths/minute)	Chest Recession	Breath Sound	Skin Colour	*General Condition
0	<40	None	Vesicular	Normal	Not affected
1	40–60	Moderate (<i>Costodia-phragmatic</i>)	Wheeze =/- rhonchi/rale	Pallor	Moderately affected
2	>60	Severe (<i>As in 1 plus rib & jugular retraction</i>)	Severe wheeze =/-rhonchi/rale	Cyanosis	Severely affected

* a) Not affected if activity and feeding is normal, b) moderately affected if activity and feeding is less than normal, c) severely affected if child looks ill and feeds poorly.

Taula 39. Escala ReSVinet⁶

The ReSVinet Scale (Professional)					
ITEM	0 points	1 point	2 points	3 points	POINTS
1 Feeding Intolerance	No	Mild Decreased appetite and/or isolated vomits with cough.	Partial Frequent vomits with cough, rejected feed but able to tolerate fluids sufficiently to ensure hydration.	Total Oral intolerance or absolute rejection of oral feed, not able to guarantee adequate hydration orally. Required nasogastric and/or intravenous fluids.	
2 Medical Intervention	No	Basic Nasal secretions aspiration, physical examination, trial of nebulized bronchodilators, antipyretics.	Intermediate Oxygen therapy required. Complementary exams were needed (chest X-rays, blood gases, hematology). Maintained nebulized therapy with bronchodilators.	High Required respiratory support with positive pressure (either non-invasive or CPAP, BiPAP or high-flow O ₂) or intubate through endotracheal tube).	
3 Respiratory Difficulty	No	Mild Not in basal situation but does not appear severe. Wheezing only audible with stethoscope, good air entrance, if modified Wood Downes, Wang score or any other respiratory distress score is applied, it indicates mild severity.	Moderate Makes some extra respiratory effort (intercostal and/or tracheosternal retraction). Presenting expiratory wheezing audible even without stethoscope, and air entrance may be decreased in localized areas, if modified Wood Downes, Wang score or any other respiratory distress score is applied, it indicates moderate severity.	Severe Respiratory effort is obvious. Inspiratory and expiratory wheezing and/or clearly decreased air entry, if modified Wood Downes, Wang score or any other respiratory distress score is applied, it indicates high severity.	
4 Respiratory Frequency	Normal 4-2m: 40-50 bpm 2-6m: 35-45 bpm 6-12m: 30-40 bpm 12-24m: 25-35 bpm 24-36m: 20-30 bpm	Mild or occasional tachypnea Preserved episodes of tachypnea, well tolerated, limited in time by self-respiration or response to secretion aspiration or nebulization.	Prolonged or recurrent tachypnea Tachypnea persisted or recurred despite secretion aspiration and/or nebulization with bronchodilators.	Severe alteration Severe and sustained tachypnea. Very superficial and quick breath rate. Normal/low breath rate with obvious increased respiratory effort and/or mental status affected. Orientative rates of severe tachypnea: 4-2m: > 70 bpm 2-6m: > 60 bpm 6-12m: > 55 bpm 12-24m: > 50 bpm 24-36m: > 40 bpm	
5 Apnea	No			Yes At least one episode of respiratory pause medically documented or strongly suggested through anamnesis.	
6 General Condition	Normal	Mild Not in basal situation, child was mildly uncomfortable but does not appear to be in a severe condition not impress of severity. Parents are not alarmed. Could wait in the waiting room or even stay at home.	Moderate Patient looks ill, and will need medical exam and eventually further complementary exams and/or therapy. Parents are concerned. Cannot wait in the waiting room.	Severe Agitated, apathetic, lethargic. No need of medical training to realize severity. Parents are very concerned. Immediate medical evaluation and/or intervention was required.	
7 Fever	No	Yes, mild Central T $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and $< 38.5^{\circ}\text{C}$.	Yes, moderate Central T $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ or $< 39^{\circ}\text{C}$.		
TOTAL SCORE					

ALTRES ARTÍCLES CIENTÍFICS



ORIGINAL

Impacto de una modificación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la bronquiolitis aguda grave en una unidad de cuidados intensivos pediátricos

C. Guitart^a, C. Alejandro^{a,*}, I. Torrús^b, M. Balaguer^a, E. Esteban^a, F.J. Cambra^a e I. Jordan^a

^a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 19 de julio de 2019; aceptado el 29 de octubre de 2019

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia respiratoria aguda;
Bronquiolitis;
Pediatría;
Cuidados intensivos

Resumen

Objetivo: Describir las características y la evolución de los pacientes con bronquiolitis ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Comparar el tratamiento administrado pre y pospublicación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría.

Diseño: Estudio descriptivo y observacional realizado entre septiembre de 2010 y septiembre de 2017.

Configuración: Unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Pacientes: Menores de un año con bronquiolitis grave.

Intervenciones: Se compararon 2 periodos (2010-14 y 2015-17), antes y después de la modificación del protocolo de manejo de la bronquiolitis en el hospital, según las guías de la Academia Americana de Pediatría.

Principales variables: Sexo, edad, comorbilidades, gravedad, etiología, tratamiento administrado, infecciones bacterianas, soporte respiratorio e inotrópico, estancia y mortalidad.

Resultados: Se recogieron 706 pacientes, 414 (58,6%) varones, con una mediana de edad de 47 días (RIC 25-100,25). Mediana de escala de gravedad de bronquiolitis (BROSJOD) al ingreso: 9 puntos (RIC 7-11). La etiología por virus respiratorio sincitial se dio en 460 (65,16%) pacientes. El primer periodo (2010-14) incluyó 340 pacientes y el segundo (2015-17), 366 pacientes. En el segundo periodo se administraron más nebulizaciones de adrenalina y suero salino hipertónico, y más tratamiento con corticoides. Se usó más ventilación no invasiva y menos ventilación mecánica convencional y precisaron menos soporte inotrópico, sin diferencias significativas. La tasa de antibioterapia disminuyó de forma estadísticamente significativa ($p=0,003$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: calejandro@sjdhospitalbarcelona.org (C. Alejandro).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.10.006>

0210-5691/© 2019 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Guitart C, et al. Impacto de una modificación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la bronquiolitis aguda grave en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Med Intensiva. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.10.006>

Conclusiones: Pese a la disminución en la antibioterapia, se debería limitar la utilización de nebulizaciones y corticoides en estos pacientes, como recomienda la guía.
© 2019 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Acute respiratory failure;
Bronchiolitis;
Pediatrics;
Intensive care

Impact of a modification of the clinical practice guide of the American Academy of Pediatrics in the management of severe acute bronchiolitis in a pediatric intensive care unit

Abstract

Objective: To describe the characteristics and evolution of patients with bronchiolitis admitted to a pediatric intensive care unit, and compare treatment pre- and post-publication of the American Academy of Pediatrics clinical practice guide.

Design: A descriptive and observational study was carried out between September 2010 and September 2017.

Setting: Pediatric intensive care unit.

Patients: Infants under one year of age with severe bronchiolitis.

Interventions: Two periods were compared (2010-14 and 2015-17), corresponding to before and after modification of the American Academy of Pediatrics guidelines for the management of bronchiolitis in hospital.

Main variables: Patient sex, age, comorbidities, severity, etiology, administered treatment, bacterial infections, respiratory and inotropic support, length of stay and mortality.

Results: A total of 706 patients were enrolled, of which 414 (58.6%) males, with a median age of 47 days (IQR 25-100.25). Median bronchiolitis severity score (BROSJOD) upon admission: 9 points (IQR 7-11). Respiratory syncytial virus appeared in 460 (65.16%) patients. The first period (2010-14) included 340 patients and the second period (2015-17) 366 patients. More adrenalin and hypertonic saline nebulizations and more corticosteroid treatment were administered in the second period. More noninvasive ventilation and less conventional mechanical ventilation were used, and less inotropic support was needed, with no significant differences. The antibiotherapy rate decreased significantly ($P = .003$).

Conclusions: Despite the decrease in antibiotherapy, the use of nebulizations and glucocorticoids in these patients should be limited, as recommended by the guide.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La bronquiolitis aguda es la causa más frecuente de infección del tracto respiratorio inferior en los lactantes, y de ingreso hospitalario en los menores de un año de vida^{1,2}. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el microorganismo causante más común, aunque son muchos más los que provocan esta entidad, con diferencias en la gravedad³⁻⁵.

Se define como el primer episodio de dificultad respiratoria en lactantes menores de 24 meses, precedido por una infección de vías altas, habitualmente en período epidemiológico⁶. Hay una falta de consenso con respecto a la definición clínica de la bronquiolitis aguda en niños^{7,8}. Existe escasa bibliografía acerca de la tasa de ingreso; según la literatura revisada, entre el 2-3% de los pacientes con bronquiolitis aguda precisarán ingreso hospitalario, y de estos, entre el 3-11% requerirán ingreso en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), aumentando el porcentaje hasta el 50% en poblaciones con factores de riesgo asociados⁹⁻¹¹.

Disponemos de escasas medidas terapéuticas que hayan demostrado eficacia en la bronquiolitis aguda. Numerosos

estudios han puesto de manifiesto una amplia variabilidad en el manejo terapéutico^{12,13}. El tratamiento es meramente de apoyo y un enfoque conservador parece adecuado en la mayoría de los niños, especialmente para los más pequeños. Probablemente el hecho de que la mayoría de los pacientes evolucionen favorablemente, independientemente del tratamiento elegido, hace que sigamos utilizando algunos fármacos sin beneficio clínico demostrado, basándonos en preferencias profesionales o institucionales¹⁴⁻¹⁸. La bronquiolitis genera un gran problema, ya que la mayoría de las terapias farmacológicas han mostrado ser fútiles y las actuales guías recomiendan su restricción en la mayor parte de los casos. En consecuencia, existe una variabilidad extendida tanto de sobre como de infratratamiento. Es muy importante la evaluación del cumplimiento de las recomendaciones internacionales. La bronquiolitis, por tanto, genera un desafío en relación con el manejo general de cada paciente, el tratamiento específico y el soporte ventilatorio.

El objetivo de este estudio fue realizar un análisis epidemiológico, clínico, del tratamiento y de la evolución de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave secundaria a bronquiolitis que precisaron ingreso en una UCIP. Por

Cómo citar este artículo: Guitart C, et al. Impacto de una modificación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la bronquiolitis aguda grave en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Med Intensiva*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medint.2019.10.006>

otra parte, se compararon los mismos ítems entre 2 periodos de tiempo —pre y pospublicación de la guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico, el manejo y la prevención de la bronquiolitis de la Academia Americana de Pediatría (AAP)¹⁹— para determinar si se habían seguido las nuevas recomendaciones en nuestra unidad.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo, observacional y de diseño post-hoc, en el que se realizó un análisis retrospectivo de una base de datos de tipo prospectivo de todos los pacientes afectados de bronquiolitis aguda grave menores de un año que ingresaron en la UCIP de un hospital de tercer nivel, durante el periodo comprendido entre septiembre de 2010 y septiembre de 2017. Se trata de un hospital de referencia, con disponibilidad de 320 camas, con un porcentaje de captura del 30% de todos los pacientes hospitalizados en la comunidad autónoma. Se realizó el diagnóstico de bronquiolitis según los criterios clásicos⁶. Se excluyeron aquellos pacientes cuyos padres no firmaron el consentimiento informado para su inclusión en la base de datos, y este fue el único criterio de exclusión del estudio.

En el 2010 se creó en la unidad un registro prospectivo de los pacientes con diagnóstico de bronquiolitis. La base de datos está disociada para garantizar el anonimato de los pacientes y se encuentra protegida mediante acceso por contraseña.

Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y microbiológicos: sexo, edad al ingreso, procedencia, comorbilidades (prematuros o exprematuros < 37 semanas de gestación, displasia broncopulmonar según necesidades de oxigenoterapia > 28 días, cardiopatía congénita o enfermedad neurológica), Pediatric Risk Score of Mortality III (PRISM-III)²⁰, Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu (BROSJOD)²¹, etiología de la insuficiencia respiratoria aguda, tratamiento recibido, soporte respiratorio e inotrópico, necesidad de dispositivos invasivos, duración del ingreso en la UCIP, duración de la hospitalización global y mortalidad.

Se recogió una muestra de aspirado nasofaríngeo de todos los pacientes para estudio de PCR de virus respiratorios, procedimiento habitual en nuestra unidad. Nuestro laboratorio microbiológico determina la presencia de los VRS rinovirus, metapneumovirus, virus influenza y parainfluenza, adenovirus, coronavirus, enterovirus, así como la *Bordetella pertussis* y *parapertussis*. Dentro de la infección bacteriana invasiva se consideró la presencia de neumonía, infección del tracto urinario y sepsis, que se definieron según las guías internacionales²². Solo se incluyeron los casos confirmados. Se consideró bronquiolitis de origen nosocomial aquellos pacientes que llevaban más de 72h ingresados en el hospital en el momento del diagnóstico y comunitaria a todo el resto. Se incluyó la recogida de muestras de hemocultivo, urincultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo en aquellos pacientes con sospecha de infección bacteriana y aspirado nasofaríngeo o traqueal en aquellos pacientes que cumplieron criterios de sospecha de neumonía bacteriana (radiografía de tórax compatible, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, PCR $\geq 70\text{ mg/dl}$ y/o procalcitonina $\geq 1\text{ ng/ml}$).

Se compararon los datos descritos en 2 periodos definidos entre 2010-14 y 2015-17, de acuerdo con la modificación

del protocolo de tratamiento del hospital (fig. 1), según las recomendaciones de la GPC para el diagnóstico, el manejo y la prevención de la bronquiolitis de la AAP¹⁹. Como modificaciones a la guía de la AAP, se incluyó la prueba broncodilatadora con salbutamol a los pacientes mayores de 6 meses o con predominio de sibilantes para restringir su uso solo a los pacientes respondedores (descenso de 2 o más puntos en la escala de gravedad), la restricción del uso de adrenalina nebulizada a los casos más graves (los ingresados en la UCIP) como terapia de rescate, el suero salino hipertónico (SSH) al 3% como diluyente de la terapia broncodilatadora o, de forma aislada, en pacientes muy secretores sin respuesta a ningún fármaco y la indicación de corticoterapia solo en casos de crup postextubación, profilaxis de crup en los pacientes con más de 5 días de intubación y en la infección por rinovirus. Esta guía se presentó en una sesión general del servicio y del hospital, se colgó en la intranet de la institución y se enviaron correos electrónicos a todos los profesionales sanitarios para el conocimiento de dichos cambios.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como tasas absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se definieron como media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartil (RIC), según procediera. La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante el test χ^2 , y las variables cuantitativas fueron comparadas mediante el test t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, dependiendo de si la distribución de los datos era normal o no. El valor de significación estadística se estableció en 0,05. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS[®] 21.0.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica institucional, en cumplimiento de la Declaración de Helsinki (última actualización Fortaleza, 2013).

Resultados

Resultados descriptivos

Se recogieron 706 pacientes con bronquiolitis aguda, 414 varones (58,6%). La edad mediana fue de 47 días (RIC 25-100,25 días). El 66,57% eran lactantes sanos, presentaban antecedentes de prematuridad 168 (23,79%), 43 (6,09%) sufrían algún tipo de cardiopatía, 4 (0,57%) patología pulmonar y 9 (1,27%) enfermedad neurológica. De todos ellos, el 5,38% (38 pacientes) habían recibido inmunoprofilaxis con palvizumab (30 pacientes con prematuridad y 8 pacientes con cardiopatía grave).

La tasa de ingreso en la UCIP de los pacientes que consultaron en urgencias y fueron diagnosticados de bronquiolitis fue del 7,74%. La mayoría de las bronquiolitis que ingresaron en la UCIP fueron de origen comunitario, siendo el 5,66% (40 casos) nosocomiales. Más de la mitad de los casos procedían de la planta de hospitalización (386 casos, 54,67%).

Cómo citar este artículo: Gultart C, et al. Impacto de una modificación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la bronquiolitis aguda grave en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Med Intensiva. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.10.006>

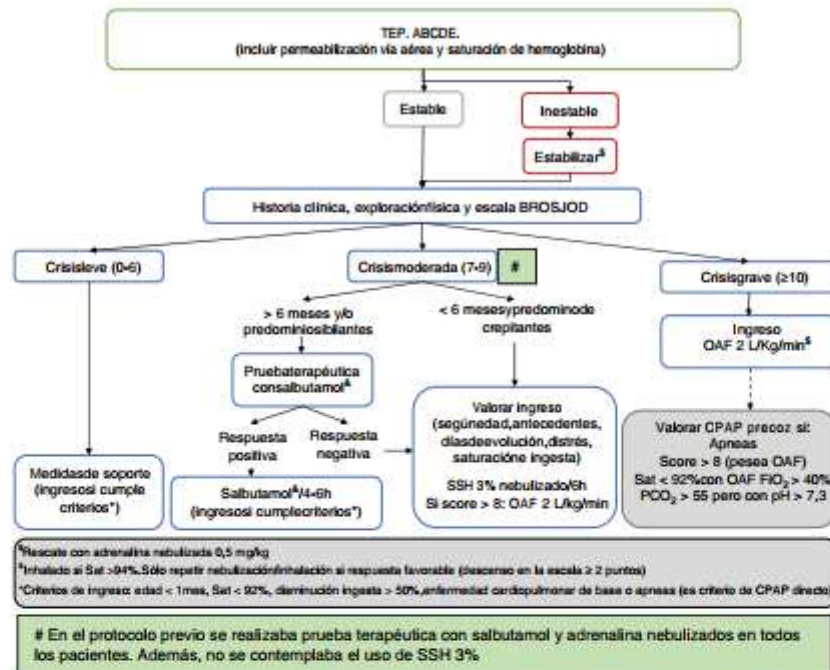


Figura 1 Algoritmo terapéutico de la bronquiolitis aguda en nuestro hospital tras la publicación de la Guía de Práctica Clínica de la Asociación Americana de Pediatría.

ABCDE: evaluación secuencial; BROSJOD: Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu (escala de gravedad clínica de la bronquiolitis); CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; FIO₂: fracción inspirada de oxígeno; OAF: oxigenoterapia de alto flujo; PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono en sangre; Sat: saturación de hemoglobina; SSH 3%: suero salino hipertónico al 3%; TEP: triángulo evaluación pediátrica.

Se detalla la procedencia de los pacientes en la tabla 1. La mediana de la escala de gravedad (BROSJOD) fue de 9 puntos (RIC 7-11) y la mediana del valor PRISM-III, de 0 (RIC 0-3).

La etiología por VRS se dio en 460 pacientes (65,16%), seguido de rinovirus y metapneumovirus en 102 (14,45%) y 21 (2,97%) pacientes, respectivamente. Hubo coinfección vírica en el 21,7% de los casos, siendo la más frecuente por VRS y rinovirus (40%), seguida de VRS y coronavirus (12%). En la tabla 1 se detalla el estudio etiológico.

El 60,3% recibieron tratamiento con nebulizaciones de SSH al 3%. Otros tratamientos recibidos se reflejan en la tabla 2. La tasa de crup postextubación fue del 10,3%.

Se inició antibioterapia empírica en el 79,9% (564) de los casos por sospecha de infección, siendo en el 13,6% iniciado por infección previamente documentada. La duración global de la antibioterapia fue de 5,7 días de media (DE 4,66 días). Se recogieron muestras para hemocultivo en 521 pacientes (74,2%), urinocultivo en 391 (55,3%) y se realizó punción lumbar en 99 casos (12%). La infección bacteriana se confirmó en 316 pacientes (44,7%): 82 fueron sepsis (11,6% del total), 174 neumonías (24,6%) y 60 infecciones del tracto urinario (8,5%). Se consideraron infecciones comunitarias 248 (35,13%) y el resto, nosocomiales (68; 9,63%) (tabla 2).

Requirieron ventilación no invasiva (VNI) 655 pacientes (92,78%), 60 con CPAP (8,50%) y 595 con BiPAP (84,28%). La principal indicación de VNI fue por dificultad respiratoria en 500 casos (78,5%), siendo en 65 pacientes (9,21%) por clínica de apneas. Precizaron intubación endotraqueal y ventilación mecánica convencional 262 pacientes (37,1%). La mediana de duración total de la ventilación fue de 8,06 días (RIC 5,58-10,66 días). Estuvieron ingresados en la UCIP durante una mediana de 6 días (RIC 4-11 días). Requirieron soporte inotrópico 118 pacientes (16,7%), con una duración media de 1,16 días (DE 0,4), siendo el fármaco más usado la dopamina. Precizaron soporte con oxigenación por membrana extracorpórea 6 pacientes (0,85%). Finalmente, 2 pacientes fallecieron debido a la bronquiolitis, uno en cada periodo; uno fue secundario a infección concomitante por herpes tipo 2 y el otro secundario a bronquiolitis por adenovirus con shock séptico viral y evolución a fallo multiorgánico (tabla 2).

Resultados comparativos

El primer periodo incluyó 340 pacientes y el segundo 366 pacientes. Cuando se compararon los 2 periodos, no

Cómo citar este artículo: Guitart C, et al. Impacto de una modificación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la bronquiolitis aguda grave en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Med Intensiva. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.10.006>

Tabla 1 Características epidemiológicas y etiología

	Total (n = 706)	Primer período (2010-2014) (n = 340)	Segundo período (2015-2017) (n = 366)	p
Sexo masculino, n (%)	414 (58,64)	203 (59,70)	211 (57,65)	0,579
Edad (días), mediana (RIC)	47 (25-100,25)	44 (24-87,75)	49 (26-109)	0,23
Comorbilidades, n (%)				
Ninguna	470 (66,57)	224 (65,88)	246 (67,21)	0,653
Prematuridad	168 (23,79)	81 (23,82)	87 (23,77)	
Enfermedad cardíaca	43 (6,09)	23 (6,76)	20 (5,46)	
Enfermedad pulmonar	4 (0,57)	2 (0,58)	2 (0,54)	
Neuropatía	9 (1,27)	3 (0,88)	6 (1,64)	
Otros	12 (1,69)	7 (2,05)	5 (1,36)	
Procedencia, n (%)				
Urgencias	95 (13,45)	45 (13,23)	50 (13,66)	0,135
Hospitalización	386 (54,67)	196 (57,65)	190 (51,91)	
Otro hospital	207 (29,32)	92 (27,06)	115 (31,42)	
Neonatos	12 (1,69)	5 (1,47)	7 (1,91)	
Quirófano	6 (0,85)	2 (0,59)	4 (1,09)	
Gravedad del ingreso, mediana (RIC)				
BROSJOD	9 (7-11)	8 (7-11)	10 (8-11)	0,186
PRISM-III	0 (0-3)	1 (0-4)	0 (0-3)	0,442
Etiología, n (%)				
Virus respiratorio sincitial	460 (65,16)	220 (64,71)	240 (65,57)	0,300
Rinovirus	102 (14,45)	44 (12,94)	58 (15,86)	
Metapneumovirus	21 (2,97)	9 (2,64)	12 (3,29)	
Gripe (A y B)	14 (1,98)	4 (1,17)	10 (2,73)	
Adenovirus	5 (0,71)	2 (0,58)	3 (0,82)	
Coronavirus	5 (0,71)	2 (0,58)	3 (0,82)	
Enterovirus	3 (0,42)	1 (0,29)	2 (0,54)	
Bordetella	22 (3,11)	14 (4,41)	8 (2,19)	
Todos negativos	37 (5,24)	18 (5,29)	19 (5,19)	
No determinado	13 (1,84)	11 (3,23)	2 (0,54)	
Coinfección vírica, n (%)	153 (21,7)	53 (15,59)	100 (27,32)	0,04
Origen bronquiolitis, n (%)				
Comunitaria	666 (94,33)	322 (94,7)	344 (93,99)	0,47
Nosocomial	40 (5,66)	18 (5,29)	22 (6,01)	

BROSJOD: Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu (escala de gravedad clínica de bronquiolitis); RIC: rango intercuartil.

se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, presencia de comorbilidades, procedencia, etiología u origen de la bronquiolitis. En el segundo período la puntuación en la escala de gravedad BROSJOD resultó mayor (mediana de 10 vs. 8 puntos), aunque la diferencia no obtuvo significación estadística. Solo en el caso de la coinfección vírica se observó un porcentaje mayor y estadísticamente significativo en el segundo grupo ($p = 0,04$). Por lo tanto, podemos decir que son grupos bastante homogéneos para su comparación (tabla 1).

La administración de nebulizaciones de salbutamol fue igual en ambos períodos. Se utilizó más adrenalina nebulizada en el segundo período (158 vs. 203, $p = 0,021$), así como más SSH (200 vs. 226, $p = 0,427$) y tratamiento con corticoides (114 vs. 135, $p = 0,348$), aunque estos últimos, sin significación estadística. El número de pacientes

intubados se constató menor en el segundo período (138 vs. 124, $p = 0,065$), pero hubo un aumento de los pacientes con VNI (320 vs. 336, $p = 0,229$) (tabla 2).

La indicación de antibioterapia también disminuyó en el segundo período, siendo del 72,13% frente al 88,2% del primer período ($p < 0,05$). Al comparar los 2 períodos, la duración de la antibioterapia fue menor en el segundo, con significación estadística ($p = 0,023$). Los pacientes del segundo período, que recibieron antibioterapia durante menos días, no presentaron empeoramiento clínico ni requirieron mayor estancia en la UCIP.

Variabes como la mortalidad, el uso de óxido nítrico o de oxigenación por membrana extracorpórea, la duración de la estancia en la UCIP y hospitalaria global o el soporte inotrópico fueron similares en ambos grupos (tabla 2).

Cómo citar este artículo: Guitart C, et al. Impacto de una modificación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la bronquiolitis aguda grave en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Med Intensiva. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.10.006>

Tabla 2 Tratamiento administrado, infección bacteriana y soporte recibido

	Total (n = 706)	Primer período (2010- 2014) (n = 340)	Segundo período (2015-2017) (n = 366)	p
Tratamiento, n (%)				
Broncodilatador	241 (34,14)	120 (35,29)	121 (33,06)	0,532
Adrenalina	361 (51,13)	158 (46,47)	203 (55,46)	0,021
SSH 3%	426 (60,34)	200 (58,82)	226 (61,74)	0,427
Glucocorticoides	249 (35,27)	114 (33,53)	135 (36,88)	0,348
Antibioterapia, n (%)				
Antibióticos (días)	564 (79,9)	300 (88,2)	264 (72,13)	0,003
Media ± DE	5,7 ± 4,66	8,65 ± 4,80	5,05 ± 3,178	0,023
Infección confirmada, n (%)				
Comunitaria	248 (35,13)	129 (37,94)	119 (32,51)	0,11
Nosocomial	68 (9,63)	31 (9,12)	37 (10,11)	
Sepsis, n (%)				
Comunitaria	70 (9,91)	37 (10,88)	33 (9,02)	0,09
Nosocomial	12 (1,70)	6 (1,76)	6 (1,64)	
Neumonía, n (%)				
Comunitaria	147 (20,82)	76 (22,35)	71 (19,40)	0,06
Nosocomial	27 (3,82)	12 (3,53)	15 (4,10)	
ITU, n (%)				
Comunitaria	31 (4,39)	16 (4,70)	15 (4,10)	0,205
Nosocomial	29 (4,11)	13 (3,82)	16 (4,37)	
Shock, n (%)				
	45 (6,37)	24 (7,06)	21 (5,74)	0,182
VNI, n (%)				
CPAP	655 (92,78)	320 (94,12)	335 (91,53)	0,229
BIPAP	60 (8,50)	46 (13,53)	14 (3,83)	
BIPAP	595 (84,28)	274 (80,59)	321 (87,70)	
VMC, n (%)				
	262 (37,11)	138 (40,59)	124 (33,88)	0,065
Ventilación (días)				
Mediana (RIC)	8,06 (5,58-10,66)	7,4 (5,56-9,88)	8,93 (5,59-11,67)	0,254
Inotrópico, n (%)				
	118 (16,71)	63 (18,53)	55 (15,03)	0,213
Oxido nítrico, n (%)				
	14 (1,98)	7 (2,05)	7 (1,91)	0,889
ECMO, n (%)				
	6 (0,85)	4 (1,18)	2 (0,55)	0,368
Éxtus, n (%)				
	2 (0,28)	1 (0,29)	1 (0,27)	0,856
Ingreso UCIP (días)				
Mediana (RIC)	6 (4-11)	6 (4-10)	6 (4-11)	0,228
Ingreso hospital (días)				
Mediana (RIC)	12 (8,75-20)	12 (8-19)	13 (9-20)	0,404

BIPAP: ventilación no invasiva con 2 niveles de presión (bilevel); CPAP: presión continua al final de la inspiración; DE: desviación estándar; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; ITU: infección del tracto urinario; RIC: rango intercuartil; SSH 3%: suero salino hipertónico al 3%; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; VMC: ventilación mecánica convencional; VNI: ventilación no invasiva.

Discusión

La bronquiolitis aguda es una enfermedad muy frecuente y sigue generando un gran desafío en todo el personal sanitario.

En cuanto a las tasas de ingreso, según la literatura revisada, entre un 2-3% de los pacientes afectados de bronquiolitis precisarán ingreso hospitalario, y de estos, entre el 3-11%

requerirán ingreso en una UCIP⁹⁻¹¹, lo que coincide con nuestros resultados.

El VRS sigue siendo el principal causante de la bronquiolitis, tal y como se describe en todas las revisiones, seguido de rinovirus y, con menor frecuencia, otros como metapneumovirus, virus influenza y coronavirus³⁻⁵, concordante con nuestros datos. La coinfección vírica no es menos apreciable, pudiendo suponer un curso más grave de

Cómo citar este artículo: Guitart C, et al. Impacto de una modificación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la bronquiolitis aguda grave en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Med Intensiva*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.10.006>

la enfermedad y una tendencia a la estancia hospitalaria más prolongada⁹⁻¹¹.

Tras la publicación de la GPC de la AAP¹⁹ se actualizó nuestro protocolo para la indicación de las nebulizaciones. Aunque la guía es muy restrictiva por lo que refiere a la terapia nebulizada, está contemplado el uso de adrenalina o SSH al 3% en los casos más graves. Se mantuvo salbutamol en mayores de 6 meses que respondían bien a la terapia, aun sabiendo que no está contemplado en la nueva guía.

El principal tratamiento nebulizado en nuestro estudio fue el SSH al 3%. Se considera su uso en las recomendaciones de la AAP por su probable efecto en el lavado mucociliar, aunque solo hay evidencia indirecta para apoyar tal afirmación. En contraposición, el más reciente artículo de Zhang et al. no parece evidenciar efectividad en el tratamiento con SSH al 3%²⁴.

A pesar de no recomendarse el uso de adrenalina nebulizada por no haber demostrado mejoría en la evolución de los pacientes con bronquiolitis, se sigue administrando en casi la mitad de ellos por mejoría sintomática en algunos pacientes²⁵, tal y como pasa también en nuestro estudio. Su aumento en el segundo período no se puede atribuir a una mayor gravedad de los pacientes, ya que las escalas no difieren significativamente, pero se observa una tendencia a un mayor uso de VNI y menor ventilación mecánica invasiva (aunque sin diferencias estadísticamente significativas). Una de nuestras hipótesis es que se usó más adrenalina por el mayor uso de VNI (ya que no se nebuliza adrenalina en los pacientes intubados), aunque no se puede descartar que con este fármaco se rescaten más pacientes que se ahorren una intubación. Serían necesarios estudios más extensos y con este propósito para sustentar esta afirmación.

Según la bibliografía, no estaría recomendado el uso de la corticoterapia¹⁹, aunque se utilizaba clásicamente en aquellos pacientes con auscultación espástica y mayores de un año. En nuestro protocolo se administró a los pacientes que presentaban crup postextubación (que representaron un 10,3%), como profilaxis del crup a partir de 5 días de ventilación mecánica¹⁶ y en aquellos pacientes con aislamiento de rinovirus como germen causal (el 90% de los rinovirus en el segundo período fueron tratados con corticoides), ya que parece útil según algunos resultados publicados en la literatura²⁷⁻²⁹. A pesar de la modificación del protocolo, no se observó en nuestro estudio una disminución en el uso de corticoides en los pacientes con diagnóstico de bronquiolitis, por lo que debería reconsiderarse de nuevo su indicación en nuestra unidad.

En cualquier caso, dada la gravedad de los pacientes afectados de bronquiolitis que precisan ingreso en una UCIP, que además suelen ser los de menor edad (en general menores de 3 meses) y en los que la intubación y la ventilación mecánica implicarán una estancia más prolongada y un mayor riesgo de complicaciones, la disminución en la administración de tratamientos es complicada. Probablemente es a nivel de urgencias o de la atención primaria donde se observaría una mayor adherencia a todas las recomendaciones de la GPC de la AAP. Además, es importante recordar el complejo problema con las propias definiciones, que puede dificultar también la clasificación y su manejo.

Con respecto a la tasa de infección bacteriana en pacientes con bronquiolitis que requirieron ingreso en una UCIP, se define en alrededor del 40%, similar a nuestros datos^{30,31}. La

incidencia desciende al 3,5-12% en los casos analizados en otros entornos, como en los servicios de urgencias o en la sala de hospitalización, por lo que también suele ser menor el uso de antibióticos³².

El motivo de que el tratamiento antibiótico en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda continúe siendo elevado es la preocupación por la presencia de una infección bacteriana no detectada³³. La tasa de antibioterapia en nuestro estudio resultó alta (79,9%), especialmente si consideramos que la mayoría de los pacientes no se diagnosticaron finalmente de infección bacteriana. A pesar de ello, dicha tasa es parecida a la que se puede objetivar en otros estudios en UCIP^{14,34}. Recientemente se ha publicado un estudio en el que Shein et al. justifican el tratamiento antibiótico los 2 primeros días de intubación de pacientes con bronquiolitis grave al ver una disminución en la estancia media³⁵.

En nuestro estudio, al comparar las temporadas, se observó una disminución clara de la indicación de antibioterapia, así como de la duración de la misma. Probablemente este hecho obedeció no solo al cambio del protocolo de manejo de la bronquiolitis con base en las propuestas de la AAP, sino también a la implantación del programa de optimización de la antibioterapia en la UCIP a lo largo de la segunda mitad del año 2014. La implantación de estos programas tiene como objetivo mejorar los resultados clínicos y obtener una mínima toxicidad, con una disminución en el desarrollo de las resistencias³⁶. En el caso de la bronquiolitis grave, las elevadas tasas de indicación de antibioterapia en nuestro estudio y en la literatura en general probablemente precisen de estrategias de retirada precoz de la misma, así como de desescalado. Así pues, la necesidad de una herramienta de diagnóstico para la infección bacteriana invasiva se establece claramente, ya que los signos y síntomas son muy poco específicos y difíciles de diferenciar del propio cuadro viral¹⁷. El uso de biomarcadores como la procalcitonina podría ayudar a discriminar entre la respuesta inflamatoria sistémica generada por la infección viral y la sobreinfección bacteriana, con lo que se podría individualizar la indicación y duración de la antibioterapia³⁸. En nuestro estudio, los pacientes del segundo período que recibieron antibioterapia durante menos días no presentaron un empeoramiento clínico ni requirieron una mayor estancia en la UCIP, por lo tanto, el desescalado precoz parece un procedimiento seguro.

El hecho de ser un estudio unicéntrico es una limitación para la observación del cambio de protocolos tras la publicación de las recomendaciones internacionales. Este estudio va dirigido a analizar la actuación en nuestra unidad y los puntos de mejora en un futuro. Sin embargo, debido al elevado número de pacientes incluidos, permite una comparación aceptable de las 2 muestras en 2 períodos de tiempo.

Conclusiones

La bronquiolitis genera un elevado número de ingresos en los lactantes menores de un año. Conocer los datos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y de su evolución nos ha permitido analizar la adhesión a las guías de manejo internacionales, así como detectar puntos débiles y fuertes de los protocolos utilizados a nivel local.

Cómo citar este artículo: Guitart C, et al. Impacto de una modificación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la bronquiolitis aguda grave en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Med Intensiva*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.10.006>

Existen dificultades tanto para aplicar estrictamente las recomendaciones de la AAP en el grupo de bronquiolitis más graves como la universal de modificar pautas terapéuticas ancestralmente arraigadas en la práctica clínica. Probablemente será necesario revisar la indicación de corticoterapia y nebulizaciones en las bronquiolitis graves.

Autoría

Dra. Carmina Guitart llevó a cabo la recopilación de datos y los análisis iniciales, redactó el manuscrito inicial, revisó el manuscrito y aprobó el manuscrito final tal como se presentó.

Dra. Carme Alejandro conceptualizó y diseñó el estudio, llevó a cabo la recopilación de datos y análisis iniciales, redactó el manuscrito inicial, revisó el manuscrito y aprobó el manuscrito final tal como se presentó.

Dra. Isabel Torrés llevó a cabo la recopilación de datos, redactó y revisó el manuscrito y aprobó el manuscrito final tal como se presentó.

Dra. Mónica Balaguer analizó e interpretó los datos, revisó el artículo y aprobó la versión final.

Dra. Elisabeth Esteban analizó e interpretó los datos, revisó el artículo y aprobó la versión final.

Dr. Francisco José Cambra analizó e interpretó los datos, revisó el artículo y aprobó la versión final.

Dra. Iolanda Jordán conceptualizó y diseñó el estudio, llevó a cabo la recopilación de datos y los análisis iniciales, aplicó el análisis estadístico, redactó el manuscrito inicial, revisó el manuscrito y aprobó el manuscrito final tal como se presentó.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Meisner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*. 2016;374:62–72.
2. Chkhaidze I, Zirakashvili D. Acute viral bronchiolitis in infants. *Georgian Med News*. 2017;264:43–50.
3. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am Fam Physician*. 2017;95:94–9.
4. Fretzayas A, Moustaki M. Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy. *World J Pediatr*. 2017;13:293–9.
5. Mansbach JM, Pledra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:700–6.
6. McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child*. 1983;137:11–3.
7. Megalaa R, Perez GF, Kilaikode-Cheruveettara S, Kotwal N, Rodriguez-Martinez CE, Nino G. Clinical definition of respiratory viral infections in young children and potential bronchiolitis misclassification. *J Invest Med*. 2018;66:46–51.
8. Hancock DG, Charles-Britton B, Dixon DL, Forsyth KD. The heterogeneity of viral bronchiolitis: A lack of universal consensus definitions. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:1234–40.
9. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013;132:e341–8.
10. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Úbeda-Sansano I, Alemán-Sánchez S, Pérez-Villar S, Puig-Barberà J, et al. Population-based analysis of bronchiolitis epidemiology in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:275–80.
11. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013;132:e341–8.
12. Nagakumar P, Doull I. Current therapy for bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2012;97:827–30.
13. Lin JA, Madikians A. From bronchiolitis guideline to practice: A critical care perspective. *World J Crit Care Med*. 2015;4:152–8.
14. Bradshaw ML, Déragon A, Puligandla P, Emeriaud G, Canakis AM, Fontela PS. Treatment of severe bronchiolitis: A survey of Canadian pediatric intensivists. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53:613–8.
15. Pierce HC, Mansbach JM, Fisher ES, Macias CG, Pate BM, Pledra PA, et al. Variability of intensive care management for children with bronchiolitis. *Hosp Pediatr*. 2015;5:175–84.
16. Flores-González JC, Mayordomo-Colunga J, Jordan I, Miras Veiga A, Montero-Valladares C, Olmedilla-Jodar M, et al. Prospective multicentre study on the epidemiology and current therapeutic management of severe bronchiolitis in Spain. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2565397. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/2565397>.
17. Schuh S, Babi FE, Dalziel SR, Freedman SB, Macias CG, Stephens D, et al. Practice variation in acute bronchiolitis: A pediatric emergency research networks study. *Pediatrics*. 2017;140, pii: e20170842.
18. Christakis DA, Cowan CA, Garrison MM, Molteni R, Marcuse E, Zeer DM. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2005;115:878–84.
19. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134:e1474–502.
20. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. The Pediatric Risk of Mortality III—Acute Physiology Score (PRISM III-APS): A method of assessing physiologic instability for pediatric intensive care unit patients. *J Pediatr*. 1997;131:575–81.
21. Balaguer M, Alejandro C, Vila D, Esteban E, Carrasco JL, Cambra FJ, et al. Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu: BROSJOD Score, validation and usefulness. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:533–9.
22. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165–228.
23. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2018;177:913–20.
24. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7. CD006458.
25. Pint A, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2009;360:2079–89.
26. Veldhoen ES, Smulders CA, Kappen TH, Calis JC, van Woensel J, Raymaekers-Janssen PAM, et al. Post-extubation stridor in respiratory syncytial virus bronchiolitis: Is there a role for prophylactic dexamethasone? *PLoS One*. 2017;12, e0172096.
27. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy*. 2019;74:40–52.
28. Koistinen A, Lukkariinen M, Turunen R, Vuorinen T, Vahlberg T, Camargo CA Jr, et al. Prednisolone for the first rhinovirus-induced wheezing and 4-year asthma risk: A randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:557–63.

Cómo citar este artículo: Guitart C, et al. Impacto de una modificación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la bronquiolitis aguda grave en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Med Intensiva*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.10.006>

29. Mansbach JM, Clark S, Teach SJ, Gern JE, Piedra PA, Sullivan AF, et al. Children hospitalized with rhinovirus bronchiolitis have asthma-like characteristics. *J Pediatr*. 2016;172:202–4.e1.
30. Duttweiler L, Nadal D, Frey B. Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2004;89:1155–7.
31. Hishiki H, Ishiwada N, Fukasawa C, Abe K, Hoshino T, Aizawa J, et al. Incidence of bacterial coinfection with respiratory syncytial virus bronchopulmonary infection in pediatric inpatients. *J Infect Chemother*. 2011;17:87–90.
32. Guzmán C, Velasco M, Corófeu A, Vall O, García-Algar Ó. Antibióticos en las infecciones respiratorias en urgencias pediátricas hospitalarias. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:375–8.
33. Samson L, Cooke C, MacDonald N. Analysis of antibiotic use and misuse in children hospitalized with RSV infection. *Paediatr Child Health*. 1999;4:195–9.
34. McCullough AR, Pollack AJ, Plejdrup-Hansen M, Glasziou PP, Looke DF, Britt HC, et al. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: Comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust*. 2017;207:65–9.
35. Shein SL, Kong M, McKee B, O'Riordan M, Toltzis P, Randolph AG. Antibiotic prescription in young children with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure and associated outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20:101–9.
36. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:1113–23.
37. 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.
38. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10. CD007498.

Cómo citar este artículo: Guitart C, et al. Impacto de una modificación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la bronquiolitis aguda grave en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Med Intensiva*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.10.006>

