

Altres tests de diagnòstic ràpid respiratori: VRS, adenovirus, pneumococ, *Mycoplasma pneumoniae* i mononucleosi infecciosa

Josep de la Flor i Brú¹, Josep Marès Bermúdez²

¹ CAP El Serral. Institut Català de la Salut. Sant Vicenç dels Horts (Barcelona). ² Institut Pediàtric Marès-Riera. Blanes (Girona)

Test de diagnòstic ràpid per a virus respiratori sincitial (VRS)

El virus respiratori sincitial (VRS) és un virus RNA que provoca epidèmies anuals de bronquiòlitis i pneumònia a la tardor-hivern. La bronquiòlitis per VRS representa entre el 50 i el 80% de casos de bronquiòlitis –entre el 10 i el 30% en forma de coinfecció amb altres virus– i és l'origen d'una gran quantitat de visites ambulatories i controls pautats o espontanis, de visites espontànies als serveis d'urgències dels hospitals (SUH), d'una significativa despesa farmacèutica en medicacions de valor dubtós (broncodilatadors i corticoides), però que molts professionals sanitaris continuen utilitzant malgrat les recomanacions de les guies terapèutiques i els consensos de les societats científiques¹. Així mateix, és responsable de molts ingressos hospitalaris², amb una mortalitat baixa però no negligible, que al nostre medi està generalment confinada a lactants d'alt risc.

Les infeccions pel VRS són la causa principal d'hospitalització en menors de 12 mesos i una de les causes principals d'infecció nosocomial en infants ingressats per altres motius. Als 12 mesos, el 50% d'infants han estat infectats per VRS i als 2 anys, gairebé el 100%. Per l'alta transmissibilitat i el llarg període de contagi que té (de 5 a 12 dies, de vegades fins a 3 setmanes), és causa també de brots escolars i d'infeccions nosocomials, de manera que l'infant infectat requereix un maneig en condicions d'aïllament adequades³.

Les guies de pràctica clínica⁴⁻⁶ no recomanen l'ús rutinari del test de diagnòstic ràpid (TDR) per a VRS, atès que no es disposa de tractament etiològic i el maneig del pacient amb bronquiòlitis depèn de la gravetat i no de l'etiologia. No obstant això, aquestes guies estan elaborades des d'una perspectiva hospitalària de la malaltia, mentre que la major part de bronquiòlitis són

lleus i no requereixen contacte amb el SUH ni ingrés hospitalari, amb maneig exclusiu a atenció primària (AP). Dins el context de l'AP, l'experiència en la utilització del TDR per a VRS mostra uns avantatges potencials per al maneig de la bronquiòlitis:

- La necessitat d'aïllament: per la perllongada transmissibilitat, el VRS és causa de brots escolars i d'infeccions nosocomials, de manera que l'infant infectat requereix un maneig en condicions d'aïllament. Aquesta és una de les indicacions per disposar del test, en l'infant que ingressa per bronquiòlitis, però especialment en la situació molt més freqüent de bronquiòlitis lleu de seguiment domiciliari, en la qual cal treure el pacient de l'escola bressol, una recomanació que no se sol fer si l'infant està afebril i amb bon estat general.
- La bronquiòlitis pel VRS té un curs habitualment independent de la utilització de fàrmacs broncodilatadors, i en alguns estudis se suggereix que aquest fet constituiria un factor diferencial amb bronquiòlitis provocades per altres virus respiratoris, com ara enterovirus/rinovirus, metapneumovirus, influença i parainfluença⁷⁻⁸, i que disposar d'una prova ràpida positiva hauria de ser un element definitiu per decidir l'abstenció terapèutica. Altres autors no han corroborat aquesta observació, de manera que la prova terapèutica amb broncodilatadors continua sent una pràctica bastant habitual, independentment de l'etiologia⁹⁻¹⁰, tot i que se'n qüestiona la pertinència.
- El TDR té interès en el maneig sense proves addicionals del lactant febril amb bronquiòlitis. No és habitual que la infecció pel VRS es presenti com una síndrome febril sense focalitat aparent, però la presència del VRS va associada a una baixa taxa d'infecció bacteriana greu, i la seva documentació permet evitar la pràctica d'altres exploracions com-

Correspondència: Josep de la Flor
CAP El Serral. Sant Vicenç dels Horts
josepfb1956@hotmail.com

Treball rebut: 25.02.2020
Treball acceptat: 17.07.2020

de-la-Flor-Brú J, Marès-Bermúdez J.
Altres tests de diagnòstic ràpid respiratori: VRS, adenovirus, pneumococ, *Mycoplasma pneumoniae* i mononucleosi infecciosa.
Pediàtr Catalana. 2020;80(3):135-41.

plementàries ¹¹⁻¹⁴, amb la probable excepció del cribratge de la infecció urinària ¹⁵.

- Disposar d'aquesta prova a pediatria d'AP redueix l'ús d'antibiòtics (ATB) en la pneumònia ambulatoria. Davant una sospita clínica de pneumònia adquirida a la comunitat en un infant de menys de 2 anys en període epidèmic de VRS, un TDR positiu hauria de ser un factor decisiu en l'abstenció, al menys inicial, de l'ús d'ATB. Ara bé, dades recents suggereixen que el VRS podria facilitar l'adhesió de bacteris, principalment pneumococ, al teixit de les vies respiratòries baixes, fet que afavoriria la sobreinfecció i donaria lloc a una coinfecció virus-bacteri ¹⁶.

Les proves immunocromatogràfiques per a VRS utilitzen anticossos monoclonals contra la proteïna de fusió (proteïna F) del VRS. Presenten sensibilitat i especificitat entre el 89 i el 94%, molt millorades amb relació a les proves d'enzimoinmunoassaig (EIA), més altes que el cultiu de VRS, tot i que inferiors a la reacció en cadena de la polimerasa (PCR). Ofereixen resultats en menys de 15 minuts, i són fàcils d'utilitzar en lactants i infants ¹⁷⁻²³.

Les mostres es poden obtenir per rentat-aspirat nasofaringi o per escovillat nasofaringi. S'ha considerat que l'aspirat nasofaringi és més sensible per a la detecció antigènica de VRS, però l'escovillat nasofaringi, més senzill de realitzar, té una sensibilitat similar si la tècnica de recollida és correcta (vegeu el capítol 2 d'aquesta sèrie ¹⁸⁻¹⁹). Es disposa d'equips que amb una única mostra determinen antígen de VRS, grip A, grip B i adenovirus respiratori (Fig. 1).

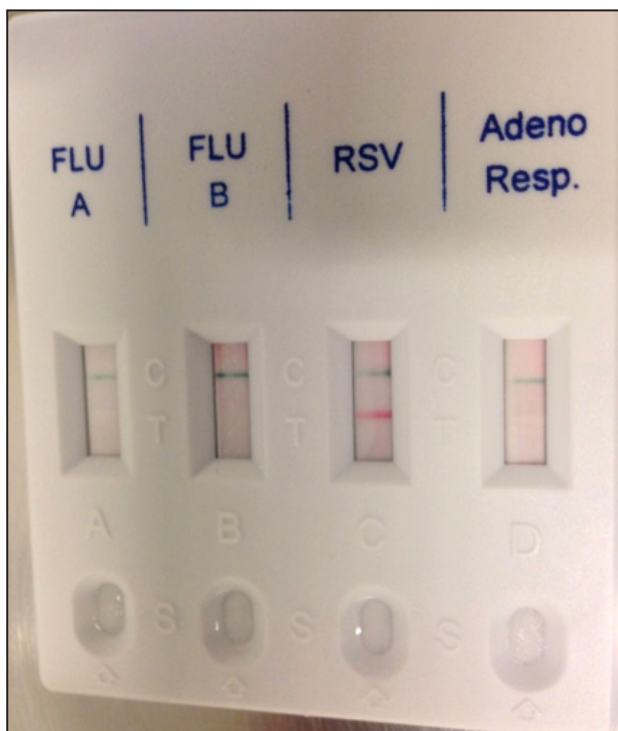


Fig. 1. Equip per detectar virus en escovillat nasofaringi per a influència, adenovirus i VRS amb resultat positiu per a VRS.

També hi ha disponibles TDR amb tècnica molecular d'amplificació isotèrmica de l'àcid nucleic per identificar el material genètic (RNA) del virus, amb una tècnica idèntica a la descrita per a la grip ²⁰. Utilitzant escovillat nasofaringi, tenen sensibilitat i especificitat del 98-99% (similars a la PCR), amb resultats al cap de 15 minuts. Tal i com succeeix amb el TDR molecular per a grip, té un cost molt superior a la immunocromatografia.

Test de diagnòstic ràpid per a adenovirus respiratori

L'adenovirus és un virus ADN amb 57 serotips, que causa prop del 35% de les infeccions respiratòries en infants, més sovint entre els 6 mesos i els 5 anys, en infants escolaritzats, en ambients d'amuntegament i baix nivell socioeconòmic. Causa un ampli quadre de síndromes, habitualment respiratoris o digestius, però amb possible afectació d'altres aparells: faringitis, febre faringoconjuntival, conjuntivitis fol·licular, queratoconjuntivitis epidèmica (més freqüent en adults i amb infiltrats crònics que poden donar seqüeles corneals a llarg termini), miocarditis, pericarditis, artritis, hepatitis, tiroïditis, exantema inespecífic (maculopapular, morbil·liforme, petequíal o combinat, generalment associat a altres manifestacions clíniques pròpies de la infecció per adenovirus), conjuntivitis, tos pertussoides, diarrea (serotips 40 i 41), invaginació, encefalomièlitis, cistitis hemorràgica i pneumònia ²¹⁻²³. Entre el 14 i el 60% d'infants amb pneumònia per adenovirus tenen seqüeles pulmonars permanents, incloent-hi bronquiòlitis obliterant ²⁴. Recentment s'ha implicat a la infecció pel serotip 36 amb el desenvolupament posterior d'obesitat ²⁵. La tríada de febre, faringitis i conjuntivitis no purulenta (febre faringoconjuntival) és pràcticament patognomònica d'infecció per adenovirus.

Només un terç dels serotips coneguts s'han associat a malaltia. Els serotips més freqüents en pediatria són l'1, el 2 i el 5. La infecció per adenovirus té lloc tot l'any, però és més freqüent a la primavera, a l'inici de l'estiu i a mig hivern. Determinats serotips es relacionen amb brots epidèmics: 4 i 7 amb malaltia febril respiratòria; 3, 7 i 21 amb pneumònia greu; 3 amb febre faringoconjuntival; 11 amb cistitis hemorràgica; i 8, 19 i 37 amb queratoconjuntivitis epidèmica.

La infecció respiratòria per adenovirus sol ser molt greu, i ocasionalment fatal, en immunodeprimits. La resposta immunitària és específica de serotip, de manera que la reinfecció pel mateix serotip és rara. La resposta inflammatòria originada per l'adenovirus és superior a altres virus respiratoris i el valor de la proteïna C reactiva pot ser tan elevat com en infeccions bacterianes.

El 50% d'infeccions respiratòries per adenovirus es compliquen amb otitis mitjana. La faringitis adenoviral sol anar acompanyada de rinitis, i l'adenovirus és la causa del 20% de faringitis –en infants petits és més

freqüent que l'estreptococ, amb el qual sovint es confon clínicament (Fig. 2). La faringitis adenoviral cursa amb febre, dolor de gola, faringe exsudativa i adenopaties. Es pot associar a traqueïtis, bronquitis o pneumònia, i té una durada de 5 a 7 dies.

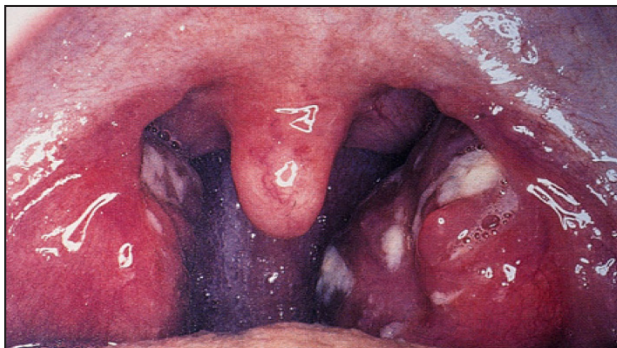


Fig. 2. Faringitis per adenovirus (observació personal).

La disponibilitat del test pot ser útil en AP en les situacions següents:

- En el diagnòstic diferencial de la faringitis sospitosa d'etiologia estreptocòccica amb TDR per a estreptococ negatiu (Fig. 3), enfront de mononucleosi infecciosa (vegeu l'algoritme a la figura 8).
- Per al diagnòstic etiològic de la pneumònia viral: l'adenovirus és la tercera causa després del VRS i la parainfluença. El coneixement de l'etiologia per adenovirus genera importants implicacions en el seguiment d'una patologia que condiciona seqüeles freqüents.
- Per reduir l'ús ATB en la pneumònia, amb TDR combinat o seqüencial amb test per a pneumococ i amb determinació de proteïna C reactiva o procalcitonina en sang capil·lar.
- Per a la reducció de l'ús d'ATB i la determinació innecessària de diagnòstic molecular per a *Bordetella pertussis* en tos pertussioide per adenovirus. La clínica i l'evolució són semblants, si bé alguns autors especulen amb la possibilitat que en realitat aquests casos siguin coinfeccions *B. pertussis*/adenovirus, de manera que en lactants, en els quals la tos ferina té un potencial de complicacions greus més elevat, probablement s'hauria de fer igualment l'estudi per a aquesta malaltia.
- En la valoració d'exantemes inespecífics.

El TDR és una prova immunocromatogràfica que s'obté a partir de mostres d'aspirat nasofaringi o escovillat nasofaringi. En el diagnòstic de faringitis la mostra es pot obtenir més fàcilment per escovillat faringi, amb la mateixa tècnica que s'utilitza per al TDR d'estreptococ. En estudis hospitalaris comparatius amb cultiu viral ha mostrat sensibilitat i especificitat superior al 90%²⁶ i recentment s'ha publicat una experiència a l'AP²⁷. Hi ha equips que amb l'obtenció d'una única mostra determinen antigen d'adenovirus, juntament amb grip (A i B) i amb VRS.

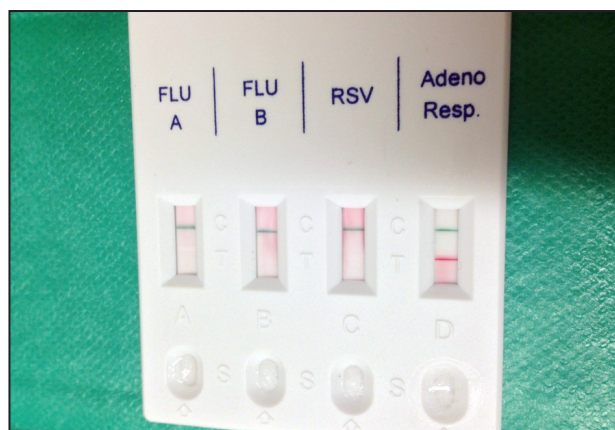


Fig. 3. Test immunocromatogràfic positiu a adenovirus en el pacient que es mostra en la Fig. 2.

Test de diagnòstic ràpid per a pneumococ

El pneumococ és el bacteri més prevalent en la pneumònia adquirida a la comunitat (PAC)²⁸. La infecció sistèmica per pneumococ és una causa important de morbiditat i mortalitat, especialment en infants petits, gent gran i persones amb malaltia de base²⁹. La implantació de la vacuna antipneumocòccica conjugada, actualment sistemàtica al nostre entorn, comporta canvis substancials en la prevalença de malaltia invasiva, resistència a antibiòtics i taxa de portadors nasofaringis³⁰. Al nostre medi la forma predominant actual de malaltia invasiva és la pneumònia, amb un percentatge elevat d'empiemes³¹.

S'ha desenvolupat una àmplia experiència en una tècnica immunocromatogràfica de detecció del polisacàrid de paret cel·lular C en mostres urinàries i de líquid cefalorraquidi (Alere Binax Now streptococcus pneumoniae Antigen card®, figura 4), que s'ha mostrat útil en adults i infants per diagnosticar pneumònia pneumocòccica, bacterièmica o no, i meningitis pneumocòccica; ofereix comoditat en la recollida i el processament de la mostra¹⁸, resultats en menys de 15 minuts

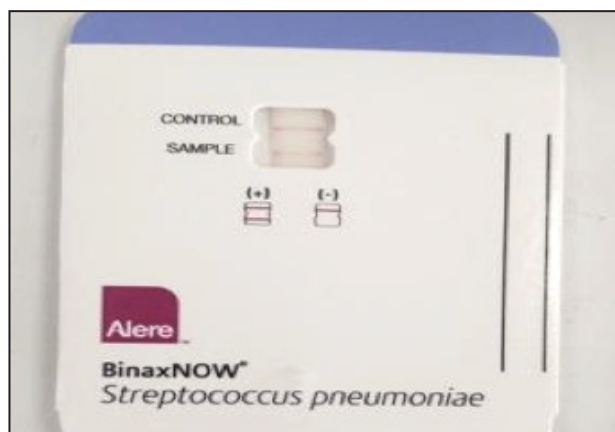


Fig. 4. Alere Binax Now streptococcus pneumoniae Antigen card®. Test positiu per immunocromatografia.

i escassa interferència amb altres estreptococs presents a la cavitat oral (*mutis, oralis*) que comparteixen amb el pneumococ l'esmentat antigen C. Si bé el pneumococ colonitza sovint l'orofaringe d'infants normals (fins al 25% d'infants menors de 7 anys), la concentració de bacteris en aquests casos sol estar per sota del nivell de detecció antigènica requerit per la prova per donar un resultat positiu. S'ha determinat una sensibilitat d'entre el 86 i el 90% i una especificitat d'entre el 78 i el 93% en pacients extrahospitalaris³²⁻³⁴. S'ha qüestionat l'especificitat quan es practica la prova en edats d'alta prevalença de colonització nasofaríngia per pneumococ. S'especula que l'antigen C pot arribar al tracte urinari especialment en cas d'infecció respiratòria concomitant que lesiona la barrera mucosa nasofaríngia a partir d'una situació d'estat de portador. No obstant això, actualment es considera que el llindar antigènic requerit per a la positivitat de la prova permetria diferenciar entre colonització nasofaríngia (carrega antigènica baixa, resultat negatiu) i infecció pneumocòccica (carrega antigènica alta, resultat positiu) a partir dels 4 o 5 anys. És una prova amb un perfil de sensibilitat-especificitat superior al recompte leucocitari o de neutròfils, com a predictor de pneumònia o bacterièmia per pneumococ, fet que li atorga un potencial interès per usar-lo en una consulta d'AP, molt especialment en el diagnòstic diferencial entre pneumònia «típica»/pneumocòccica i pneumònia «atípica»/micoplasma-clamídia, no sempre evident per la clínica ni la radiologia, en els infants a partir dels 3 anys, en els quals el *Mycoplasma pneumoniae* comença a tenir un paper etiològic rellevant, i sobretot als més grans de

5 anys, als quals l'etiologia per micoplasma és la primera causa de PAC, i als quals la menor taxa de portadors nasofaríngis augmenta substancialment l'especificitat d'aquest TDR. No s'ha avaluat en pacients que estan rebent antibiòtics des de fa més de 24 hores, ni en pacients que hagin completat recentment un tractament ATB. La vacuna antipneumocòccica conjugada pot originar falsos positius en les primeres 48 hores després de la vacunació. Es recomana no practicar el TDR en els primers 5 dies després de rebre la vacunació. En la figura 5 es mostra l'algoritme com a proposta d'utilització pràctica de TDR per a pneumococ en el diagnòstic de PAC, integrant tots els TDR potencialment útils en aquesta indicació (VRS, adenovirus respiratori, pneumococ i proteïna C reactiva/procalcitonina, que es revisaran en articles posteriors d'aquesta sèrie). Recentment s'han introduït tècniques d'immunofluorescència a partir de la mateixa mostra d'orina (Fig. 6), que milloren la sensibilitat a expenses d'eliminar els falsos negatius que hi pot haver en la valoració de positius dèbils.

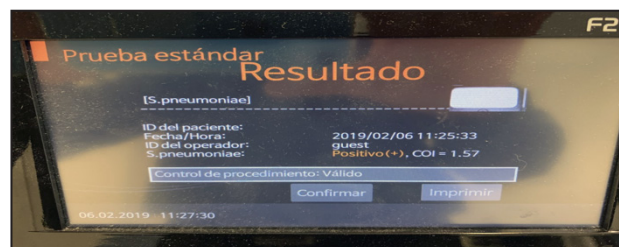


Fig. 6. TDR positiu de pneumococ per immunofluorescència.

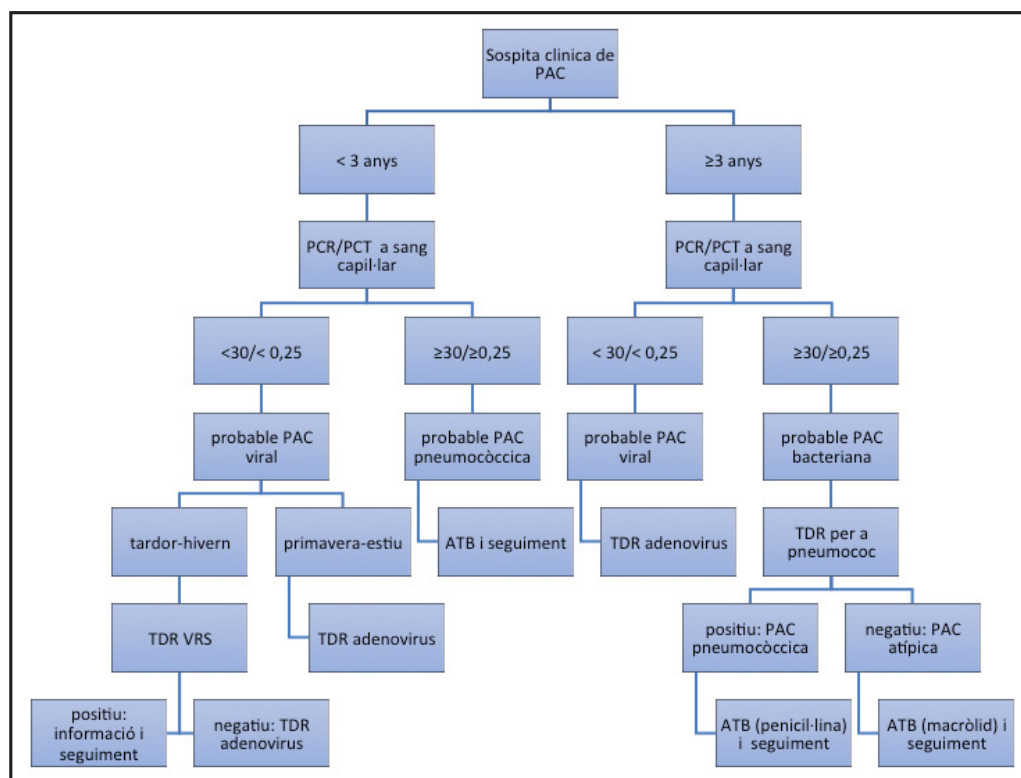


Fig. 5. Algoritme d'utilització pràctica integrada de TDR en el diagnòstic de sospita clínica de pneumònia adquirida a la comunitat. ATB: antibiòtic; PAC: pneumònia adquirida a la comunitat; PCR: proteïna C reactiva; PCT: procalcitonina; VRS: virus respiratori sincitial.

Test de diagnòstic ràpid per a *Mycoplasma pneumoniae*

El *Mycoplasma pneumoniae* (MP) és el principal microorganisme causal de la pneumònia atípica, molt per sobre de la *Chlamydia pneumoniae* i la *Legionella pneumoniae*³⁵. La PAC atípica en més petits de 4-5 anys és habitualment de causa vírica, i en més grans de 5 anys la primera causa és l'MP. No obstant això, les dades més recents mostren una prevalença significativa d'MP també en més petits de 3 anys³⁶⁻³⁷.

L'MP es transmet per gotetes de Flügge que requereixen un contacte molt proper. Té un període d'incubació de tres setmanes. Les infeccions són més freqüents a la primavera, l'estiu i la tardor. Periòdicament hi ha cicles epidèmics considerats lligats a canvis en genotips circulants³⁶. Són freqüents els brots familiars, en escoles i en institucions tancades³⁸. El tractament de la infecció per MP són els macròlids³⁹, tot i que dades recents en qüestionen la utilitat⁴⁰.

L'MP causa infeccions respiratòries en infants i adults, que generalment són lleus o subclíniques, però que poden ser molt greus i potencialment mortals. Les manifestacions respiratòries més comunes són faringitis, traqueobronquitis i, menys sovint, otitis. L'inici de la malaltia és larvat amb cefalea (síntoma molt característic), malestar i febre, generalment no alta. També és molt característica la tos seca, no productiva. El 10% dels infants desenvolupen pneumònia, amb tos productiva, dolor toràcic freqüent, crepitants i sibil·làncies que persisteixen durant 3 o 4 setmanes. La tos residual postcuració és de llarga durada. És freqüent un exantema inespecífic associat. La imatge radiològica és variable, i de vegades no permet fer un diagnòstic diferencial clar amb pneumònia típica. Les troballes radiològiques més comunes són els infiltrats intersticials difusos, però es pot trobar consolidació i fins i tot vessament pleural (20%).

Les manifestacions extrapulmonars són inusuals en els infants: anèmia hemolítica, afectació de l'SNC, manifestacions cutànies, digestives, artràlgies, miàlgies, artritis, miocarditis, pericarditis i glomerulonefritis⁴¹.

Un diagnòstic específic de la PAC és important per decidir la indicació d'antibiòtic. És molt difícil fer un diagnòstic de l'etiologia de la PAC basat en la clínica⁴².

El diagnòstic microbiològic s'ha vist limitat fins ara per l'absència de procediments ràpids, però els darrers anys s'han fet grans avenços en el diagnòstic serològic i en el molecular, utilitzant mètodes d'amplificació d'àcids nucleics⁴³.

Els tests de detecció d'antígens són proves clàssiques d'immunocromatografia dissenyades per al *point of care*, amb mostra recollida per escovillat faringi. La prova ràpida de detecció de l'antigen d'MP és un immunoassaig qualitatiu de flux lateral per detectar la proteïna ribosomal L7/L 12 d'MP. Els resultats estan

disponibles al cap de 15 minuts com a màxim. Hi ha dubtes sobre la seva sensibilitat, que en alguns estudis s'ha mostrat baixa –60-68% en comparació amb la de la PCR⁴⁴–, i això comporta que s'estiguin desenvolupant altres TDR amb plata o or col·loidal per tal d'augmentar-la. El test és més sensible si es practica en els primers 7 dies de l'inici de la simptomatologia.

Es considera que atès el curs clínic generalment favorable de les infeccions respiratòries per MP, la bona resposta en general al tractament amb macròlids, i els dubtes que generen les actuals proves de TDR immunocromatogràfic, pot ser preferible el tractament empíric quan se sospita MP per clínica, edat o context epidemiològic, fins i tot en disposició de proves de laboratori més complexes com el diagnòstic molecular i segons la guia de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) la realització de proves diagnòstiques per a MP té recomanació dèbil i evidència de moderada qualitat⁴⁵⁻⁵².

Test de diagnòstic ràpid per a mononucleosi infecciosa

La mononucleosi infecciosa (MI) és una malaltia generalment benigna i autolimitada en 2-3 setmanes, causada pel virus d'Epstein-Barr (EB). Els símptomes més comuns són fatiga, faringitis, febre, adenopaties generalitzades –clau diagnòstica, més marcada en regió

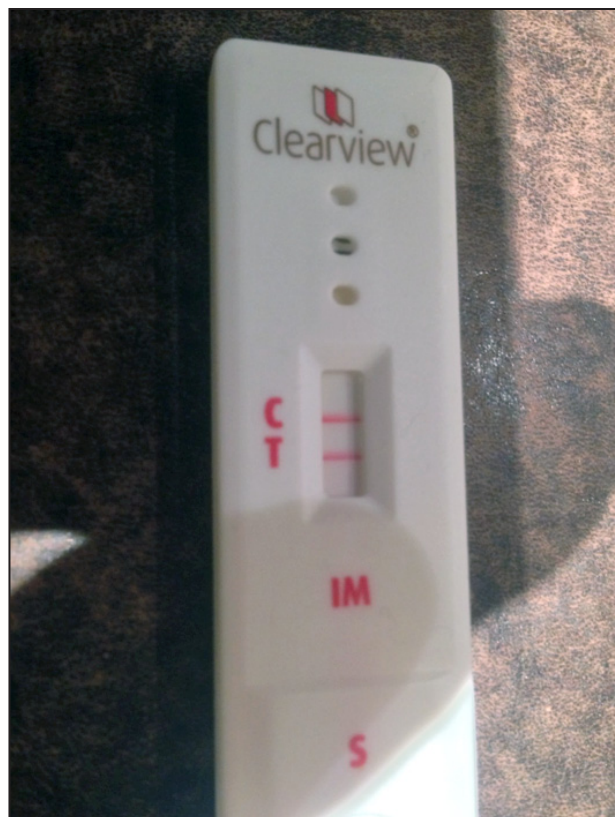


Fig. 7. TDR per a virus d'Epstein-Barr amb resultat positiu.

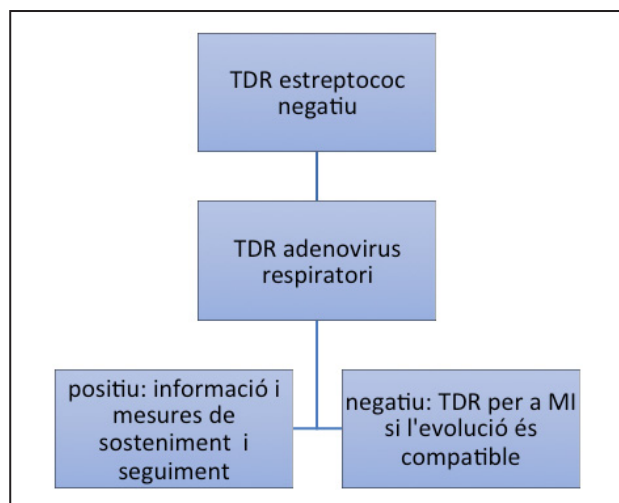


Fig. 8. Algoritme d'utilització pràctica de TDR per a mononucleosi infecciosa. TDR: test de diagnòstic ràpid; MI: mononucleosi infecciosa.

cervical–, exantema de morfologia variable, més freqüent si hi ha tractament antibiòtic previ, esplenomegàlia i hepatopatia. En rares ocasions poden aparèixer complicacions, com ara síndrome limfoproliferativa –per persistència del virus als limfòcits B–, trombocitopènia greu, anèmia hemolítica, pericarditis, miocarditis, pneumònia, pancreatitis, síndrome de Reye, encefalitis i altres síndromes neurològiques⁵³. Als països industrialitzats la incidència màxima d'MI es dona entre els 14 i els 18 anys. Als països en vies de desenvolupament o en zones amb alta densitat de població, la majoria dels infants s'infecten abans dels 3 anys, i a edats precoces els símptomes acostumen a ser lleus o clínicament inaparents. La faringitis per EB –exsudativa i de vegades amb petèquies a paladar dur– planteja problemes diagnòstics en l'AP i es confon fàcilment amb la provocada per estreptococ, i no és rar que coexisteixin –entre el 5 i el 8% de les MI cursen amb TDR per a estreptococ positiu, tot i que en aquests casos possiblement es tracti d'un estat de portador, més que d'una coinfecció–. El seu aspecte també es pot confondre amb la causada per adenovirus. Cal sospitar-la sempre que una faringitis suposadament o confirmadament estreptocòccica no millori en tres dies d'un tractament correcte amb antibiòtics.

Durant la fase aguda de la malaltia apareixen anticossos heteròfils (dits així perquè aglutinen hematies d'altres espècies, habitualment corder o cavall) en el 90% de casos, la presència dels quals es pot demostrar a partir de la setmana de malaltia; la concentració màxima s'assoleix al cap de 2 o 4 setmanes i minva cap a les 12, i són detectables fins a un any després. Els Ac heteròfils són sovint indetectables en infants més petits de 5 anys amb MI. La MI amb Ac heteròfils negatius pot ser deguda a citomegalovirus, toxoplasma, VIH, rubèola, hepatitis A i B, herpesvirus 6,7 i 8, i adenovirus⁵⁴.

El test ràpid per a EB (Fig. 7) es basa en la detecció per immunocromatografia d'anticossos heteròfils IgM

en plasma, sèrum o sang completa. La mostra es pot obtenir còmodament per punció capil·lar. No hi ha experiència prèvia de la seva utilització en AP. En estudis hospitalaris comparatius amb tècniques d'EIA i d'hemaglutinació, la sensibilitat i l'especificitat han estat superiors al 99%⁵⁵⁻⁵⁷. A la figura 8 es proposa un algoritme d'utilització pràctica del TDR per MI.

Bibliografia

1. Plint AC, Grenon R, Klassen TP, Johnson DW. Bronchodilator and steroid use for the management of bronchiolitis in Canadian pediatric emergency departments. *CJEM*. 2015;17(1):46-53.
2. Welliver RC. Bronchiolitis and infectious asthma. A: Cherry JD, Harrison JG, Kaplan SL, Steinback WJ, Hotez PJ. Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases (8a ed.). Filadèlfia: Saunders Elsevier; 2018. p. 199-207.
3. Welliver RC, Hall CB. Respiratory syncytial virus. A: Cherry JD, Harrison JG, Kaplan SL, Steinback WJ, Hotez PJ. Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases (8a ed.). Filadèlfia: Saunders Elsevier; 2018. p. 1780-97.
4. Simó M, Claret G, Luaces C, Estrada MD, Pou J. Guia de pràctica clínica sobre la bronquiòlitis aguda: recomendaciones para la pràctica clínica. *An Pediatr*. 2010;73:208.e1-208-10.
5. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management and prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-e1502.
6. Callen Bleuca M, Torregrosa Bertet MJ, Bamonde Rodríguez L y Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de Bronquiòlitis Diagnòstic i tractament en Atenció Primària. Protocolo del GVR (publicació P-GVR-4) [data de consulta: 15-8-07]. Disponible a: www.aepap.org/gvr/protocolos.htm.
7. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sánchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(4):284-8.
8. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Bronquiòlitis aguda: evaluación del tratamiento basada en la evidencia. *An Esp Pediatr*. 2001;345-54.
9. Ochoa C, González de Dios J y Grupo de revisión del proyecto aBRE-VIADO. Conferencia de consenso sobre bronquiòlitis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(4):285.e1-285.e42.
10. Tal G, Cesar K, Oron A, Houry S, Ballin A, Mandelberg A. Epinephrine. Treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *IMAJ*. 2006;8:169-73.
11. Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2003;112:282-4.
12. Melendez E, Harper MB. Utility of sepsis evaluation in infants 90 days of age or younger with fever and clinical bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;1053-6.
13. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 912 infants and children hospitalized for treatment of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:267-9.
14. Bilavsky, E, Shouval D, Yarden H, Fisch N, Ashkenazy S, Amir, J. A prospective study for serious bacterial infections in hospitalized febrile infants with or without bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:269-70.
15. Levine DA, Platt SL, Dayan PS. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2004;113:1728-34.
16. Vega R. Rapid viral testing in the evaluation of the febrile infant and child. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17:363-7.
17. Ohm-Smith MJ, Nassos PS, Haller BL. Evaluation of the Binax NOW, BD Directigen, and BD Directigen EZ assays for detection of respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2996-9.
18. Bernárdez S. Descripció de les tècniques de recollida de mostres i realització dels tests de diagnòstic ràpid. *Pediatr Catalana*. 2019;79(3):101-4.
19. Cruz AT, Cazacu AC, Greer JM, Demmler GJ. Performance of a rapid assay (Binax Now) for detection of RSV at a children's hospital over a 3-year period. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):1993-5.

20. Marès J, de la Flor J, Rodrigo C, González S, Van Esso D. Test de diagnòstic ràpid de la grip: la visió de l'atenció primària i de la urgència hospitalària. *Pediatr Catalana*. 2020;80(2):73-80.
21. Chen TK, Cherry JD. Adenoviruses. A: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach W, Hotez PJ. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases (8a ed.). Filadèlfia: Saunders Elsevier; 2018. p. 1364-1383.
22. Brandt CD, Kim HW, Jeffries BC. Infections in 18000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease: II. Adenovirus pathogenicity in relation to serologic type and illness syndrome. *Am J Epidemiol*. 1969;90:484-500.
23. Ruuskanen O, Meurman O, Sarkkinen H. Adenoviral diseases in children: A study of 105 hospital cases. *Pediatrics*. 1985;76:79-83.
24. Similau S, Ylikorkala O, Wasz-Hockert O. Type 7 adenovirus pneumonia. *J Pediatr*. 1979;60:5-11.
25. Atkinson RL. Human adenovirus 36-antibody and obesity in children. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6(supl.1):2-6.
26. Tsutsumi H, Ouchi K, Ohsaki M, Yamanaka T, Kuniya T, Takeuchi Y, et al. Immunochromatography test for rapid diagnosis of adenovirus respiratory tract infections: comparison with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2007-9.
27. Hara M, Takao S, Fukuda S, Shimazu Y, Sasaki Y. Rapid diagnosis of adenovirus respiratory tract infections using the chromatographic immunoassay test in the pediatric outpatient setting. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(3):267-9.
28. Shah SS, Bradley JS. Pediatric community-acquired pneumonia. A: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach W, Hotez PJ. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases (8a ed.). Filadèlfia: Saunders Elsevier; 2018. p. 208-18.
29. Ampofo K, Byington CL. Streptococcus pneumoniae. A: Long SS, Prober ChG, Fischer M. Principles and practice of pediatric infectious diseases (5a ed.). Filadèlfia: Elsevier Saunders; 2018. p. 737-45.
30. Ruiz J, de Juan F. Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva en el niño en España. A: Moraga-Llop F, ed. La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. Madrid: Pfizer; 2010. p. 97-112.
31. Coll F, Moraga-Llop FA, Fernández de Sevilla M, García-García JJ, Jordán I, Codina M, et al. Serotype distribution in pneumococcal pleural empyema in Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(13):580-2.
32. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae. *J Clin Microbiol*. 2013Jul;51(7):2303-10.
33. Weatherall C, Paoloni R, Gottlieb T. Point-of-care urinary pneumococcal antigen test in the emergency department for community acquired pneumonia. *Emerg Med J*. 2008Mar;25(3):144-8.
34. Galetto-Lacour A, Alcoba G, Posfay-Barber KM. Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1175-9.
35. Andrés Martín A, Moreno-Pérez D, Alfayate Miguélez S, Couceiro Ganzo JA, García García ML, Korta Murua J, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(3):162.e1-162.e18.
36. Aguilera-Alonso D, López Ruiz R, Centeno Rubiano J, Morell García M, Valero García I, Ocete Mochón MD, et al. Características clínicas y epidemiológicas de las neumonías adquiridas en la comunidad por Mycoplasma pneumoniae en una población española, 2010-2015. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91(1):21-29.
37. Sondergaard MJ, Friis MB, Hansen DS, Jorgensen IM. Clinical manifestations in infants and children with Mycoplasma pneumoniae infection. *PLoS ONE*. 13(4):e0195288.
38. Olavide Sánchez M, Sánchez Pina C, García Bermejo I, Carrasco Sanz A. Brote de neumonía y urticaria por Mycoplasma pneumoniae en dos colegios de un municipio de la Comunidad de Madrid. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2008;10:627-41.
39. Sauteur PMM, Unger WWJ, van Rossum AMC. The Art and Science of Diagnosing Mycoplasma pneumoniae Infection. *ESPID Reports and Reviews*. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(11):1192-5.
40. Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; Issue 1. Art. No.: CD004875. doi:10.1002/14651858.CD004875.pub5.
41. Vallejo JG. Mycoplasma pneumonia infection in children. Accesible a la xarxa [data de consulta 01-03-2020]. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/mycoplasma-pneumoniae-infection-in-children>.
42. Wang K, Gill P, Perera R, Thomson A, Mant D, Harnden A. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD009175. doi:10.1002/14651858.CD009175.pub2.
43. Acosta Boga B, Codina Grau MG, Matas Andreu L, Meseguer Peinado MA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por Mycoplasma spp. y Ureaplasma spp. 2011. Accesible a la xarxa [data de consulta: 01-03-2020]. Disponible a: <http://www.seimc.org/documentos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientosmicrobiologia40.pdf>.
44. Montagnani F, Rossetti B, Vannoni A, Cusi MG, de Luca A. Laboratory diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections: data analysis from clinical practice. *New Microbiol*. 2018;41(3):203-7.
45. Waites KB, Xiao L, Paralánov V, Viscardi RM, Glass JI. Molecular methods for the detection of Mycoplasma and ureaplasma infections in humans: a paper from the 2011 William Beaumont Hospital Symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2012;14(5):437-50.
46. Lara M. Diagnóstico serológico de un brote epidémico de neumonía por Mycoplasma pneumoniae en un municipio de Santa Cruz de Tenerife. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(1):70-1.
47. Thurman KA, Walter ND, Schwartz SB, Mitchell SL, Dillon MT, Baughman AL, et al. Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of Mycoplasma pneumoniae in community outbreaks. *Clin Infect Dis*. 2009;48(9):1244-9.
48. Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WC, van Adrichem LN, et al. Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med*. 2013;10(5):e1001444.
49. Wang L, Feng Z, Zhao M, Yang S, Yan X, Guo W, et al. A comparison study between GeXP-based multiplex-PCR and serology assay for Mycoplasma pneumoniae detection in children with community-acquired pneumonia. *BMC Infectious Diseases*. 2017(1);17:518.
50. Chang HY, Chang LY, Shao PL, Lee PI, Chen JM, Lee CY, et al. Comparison of real-time polymerase chain reaction and serological tests for the confirmation of Mycoplasma pneumoniae infection in children with clinical diagnosis of atypical pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(2):137-44.
51. Zhang L, Zong ZY, Liu YB, Ye H, Lv XJ. PCR versus serology for diagnosing Mycoplasma pneumoniae infection: a systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res*. 2011;134(3):270-80.
52. Medjo B, Atanaskovic-Markovic M, Radic S, Nikolic D, Lukac M, Djukic S. Mycoplasma pneumoniae as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: clinical features and laboratory diagnosis. *Ital J Pediatr*. 2014;40:104.
53. Katz BZ. Epstein-Barr Virus (Mononucleosis and lymphoproliferative disorders). A: Long SS, Prober ChG, Fischer M, ed. Principles and practice of pediatric infectious diseases (5a ed.). Filadèlfia: Elsevier Saunders; 2018. p. 1088-94.
54. Donho S, Maeda A, Ishiura Y, Sato T, Fujieda M, Wakiguchi H. Diagnosis of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus in infants. *Pediatr Int*. 2010;52(4):536-40.
55. Hoiby EA, Tjæde T, Rotterud OJ. Evaluation of ten commercial heterophile antibody tests for infectious mononucleosis. *Acta pathol Microbiol Immunol Scand C*. 1985;93(4):145-51.
56. Elgh F, Linderholm M. Evaluation of six commercially available kits using purified heterophile antigen for the rapid diagnosis of infectious mononucleosis compared with Epstein-Barr virus-specific serology. *Clin Diagn Virol*. 1996;7(1):17-21.
57. Skurvtveit KJ, Bjelkaroy WI, Christensen NG, Thue G, Sandberg S, Hoddevik G. Quality of rapid tests for determination of infectious mononucleosis. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2001;121(15):1793-7.