



**COMPARACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN POR ADENOVIRUS Y  
VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA  
RESPIRATORIA AGUDA EN CUIDADOS INTENSIVOS: UN ESTUDIO  
MULTICÉNTRICO DE LA RED EN AMÉRICA LATINA ENTRE 2017 Y 2022.**

**JUAN SEBASTIÁN BARAJAS ROMERO**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA**

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**BOGOTÁ, 2023**



**COMPARACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN POR ADENOVIRUS Y  
VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA  
RESPIRATORIA AGUDA EN CUIDADOS INTENSIVOS: UN ESTUDIO  
MULTICÉNTRICO DE LARED EN AMÉRICA LATINA ENTRE 2017 Y 2022.**

**Presentado por  
JUAN SEBASTIÁN BARAJAS ROMERO**

**Tutor metodológico  
PABLO VASQUEZ HOYOS**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**BOGOTÁ, 2023**

## CONTENIDO

	Pág.
<b>1. Formulación del problema .....</b>	<b>7</b>
1.1. Planteamiento del problema .....	7
1.2. Justificación.....	8
1.3. Pregunta de investigación .....	9
<b>2. Marco teórico .....</b>	<b>10</b>
2.1. Infección respiratoria aguda .....	10
2.2. Situación epidemiológica.....	10
2.2.1 Estado mundial.....	10
2.2.2 Pandemia de SARSCoV-2.....	11
2.2.3 Epidemiología en Colombia.....	12
2.3. Etiología de la infección respiratoria aguda.....	13
2.3.1 Adenovirus .....	13
Estructura.....	14
2.3.2 Virus Sincitial Respiratorio.....	15
Estructura.....	16
Infección por VSR.....	17
<b>3. Hipótesis de investigación .....</b>	<b>18</b>
<b>4. Objetivos .....</b>	<b>19</b>
4.1. Objetivo general .....	19
4.2. Objetivos específicos .....	19
<b>5. Metodología.....</b>	<b>20</b>
5.1. Enfoque metodológico del estudio .....	20
5.2. Tipo de estudio.....	20
5.3. Población .....	20
5.4. Criterios de inclusión .....	20
5.5. Criterios de exclusión .....	21
5.6. Diseño muestral .....	21
5.7. Descripción de las variables.....	22
5.7.1 Diagrama de variables.....	23
5.7.2 Lista de variables .....	24
5.8. Técnicas de recolección de información .....	26
5.8.1 Fuentes de información. ....	26
5.8.2 Instrumento de recolección de información .....	27
5.8.3 Proceso de obtención de la información.....	27
5.9. Prueba piloto .....	29
5.10. Control de errores y sesgos .....	29
5.11. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos.....	30
<b>6. Consideraciones éticas .....</b>	<b>32</b>
6.1. Consideraciones generales.....	32
6.2. Riesgo respecto a manejo de datos:.....	32
<b>7. Resultados .....</b>	<b>34</b>
7.1. Características clínicas de los pacientes con falla respiratoria aguda por adenovirus o VSR en el momento de ingreso.....	35

7.2.	Parámetros clínicos en el momento de ingreso de los pacientes a unidad de cuidado intensivo con IRA por AdV o VSR. ....	37
7.3.	Terapias, complicaciones y desenlaces durante la hospitalización de los pacientes con FRA por adenovirus y VSR.....	39
7.4.	Asociación de adenovirus con duración de estancia en la unidad de cuidado intensivo.....	41
7.5.	Asociación de adenovirus con mortalidad y nueva morbilidad. ....	42
<b>8.</b>	<b>Discusión</b> .....	<b>44</b>
<b>9.</b>	<b>Conclusiones</b> .....	<b>48</b>
<b>10.</b>	<b>Bibliografía</b> .....	<b>49</b>

**Juan Sebastian Barajas Romero**

**juann.barajas@rosario.edu.co**

**LISTA DE TABLAS**

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Listado de variables .....	24
Tabla 2. Características clínicas al momento del ingreso de pacientes en UCip por FRA secundaria a infección por Adv o VSR.....	36
Tabla 3. Parámetros clínicos al momento del ingreso de pacientes en Ucip por FRA secundaria a infección por Adv o VSR.....	38
Tabla 4. Parámetros clínicos al momento de ingreso de los pacientes por FRA por adenovirus comparados con VSR. ....	38
Tabla 5. Tratamiento recibido, complicaciones y desenlaces de los pacientes ingresados a UCip por FRA secundaria a infección por Adv o VSR .....	40
Tabla 6. Análisis de riesgos competitivos, factores asociados a aumento de la estancia hospitalaria en los pacientes ingresados a UCip por FRA secundaria a infección por Adv y VSR. ....	42
Tabla 7. Regresión multivariada, factores asociados a mortalidad y nueva morbilidad en pacientes con FRA secundaria a infección por Adv y VSR. ....	43

## LISTA DE GRAFICAS

	<b>Pág.</b>
Gráfica 1. Diagrama metodología de investigación.....	21
Gráfica 2. Diagrama de las variables incluidas en la investigación .....	23
Gráfica 3. Diagrama de obtención de datos.....	28
Gráfica 4. Esquema de ingreso de los pacientes a estudio de falla respiratoria en pacientes con Adv o VSR. ....	34
Gráfica 5. Distribución de nacionalidad de pacientes ingresados a UCIP por falla respiratoria aguda secundaria a infección respiratoria aguda por VSR o adenovirus .....	35

## Resumen

**Introducción y objetivos:** Las infecciones virales son la causa más frecuente de fallo respiratorio agudo (FRA) y la primera causa de ingreso a cuidados intensivos pediátricos (UCIp) en niños. El tipo de agente viral identificado influye en el curso de la enfermedad. La infección por adenovirus es una de las infecciones más agresivas, aunque no es la más prevalente. Este estudio tiene como objetivo comparar el curso clínico de la infección por adenovirus en relación con la infección por virus sincitial respiratorio (VSR), que es el agente más frecuente implicado en el fallo respiratorio en niños.

**Métodos:** Se llevó a cabo un análisis secundario del registro concurrente de fallo respiratorio agudo de LARed en pacientes pediátricos ingresados en UCIP por FRA secundario a infección respiratoria por adenovirus o VSR entre abril de 2017 y diciembre de 2022. El desenlace primario de gravedad se definió como la estancia hospitalaria, mientras que los desenlaces secundarios incluyeron mortalidad y nueva morbilidad. Se compararon los grupos virales y la estancia mediante análisis de supervivencia ajustada por mortalidad y factores de confusión mediante un modelo de riesgos competitivos. Para los desenlaces secundarios de mortalidad y nueva morbilidad se evaluó como un desenlace compuesto mediante regresión logística multivariada.

**Resultados:** En total, se incluyeron 3,014 pacientes en el estudio, de los cuales 182 presentaban infección por AdV y 2,832 por VSR. La mediana de edad fue de 3.9 meses [RIC 1.8-86], el 62% eran hombres y el 38% mujeres. Previa al ingreso hospitalario, el 32% de los pacientes presentaba comorbilidades, siendo la prematuridad la más frecuente. En comparación con el grupo de pacientes con VSR, los pacientes con infección por AdV presentaron con mayor frecuencia ingreso por neumonía (29% Vs 17%,  $p < 0.01$ ), mayor mediana de edad (8,2 meses Vs 3,7 meses,  $p < 0,01$ ) y mayor frecuencia de comorbilidades (42,7% Vs 32,2,  $p < 0,01$ ). La infección por AdV se asoció con un aumento en la estancia hospitalaria (HR 0,74, IC 95% 0,61-

0,89), y mortalidad y morbilidad (ORa 6,15, IC 95% 2,78-13,57). Otros factores que se asociaron con mayor gravedad de la infección fueron: edad, antecedente displasia broncopulmonar, antecedente de daño pulmonar crónico y diagnóstico de neumonía.

**Conclusión:**

La infección por adenovirus en pacientes pediátricos con FRA se asoció con una mayor duración de la estancia hospitalaria, así como con un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad en comparación con los infectados por VSR.

**Palabras Clave:** Niño, falla respiratoria aguda, adenovirus y virus sincitial respiratorio.

## 1. Formulación del problema

### 1.1. Planteamiento del problema

El fallo respiratorio agudo (FRA) es una causa frecuente de ingreso a unidades de cuidado intensivo pediátrico (UCIp) (1,2). A nivel mundial, la infección respiratoria aguda (IRA) es la principal causa de FRA (3,4). Dentro de los virus que producen IRA se encuentran el virus sincitial respiratorio (VSR), adenovirus e influenza, entre otros (5).

Los adenovirus humanos (AdV) son un grupo de virus de ADN sin envoltura (6–8) mientras que el VSR es un virus de ARN monocatenario perteneciente a la familia Paramyxoviridae (9,10) El adenovirus representa entre el 3,8% y el 10% de los casos de IRA en el mundo (8,11,12), con una proporción de mortalidad del 0,38% en general, pero del 20% en infecciones graves (8,11). Por otro lado, el VSR produce cerca de 33 millones de infecciones anuales y 3,2 millones de hospitalizaciones en el mundo (9,13). Además, se han identificado varios factores de riesgo asociados con la morbilidad y la mortalidad, como la edad menor a dos años, antecedentes de enfermedad broncopulmonar, cardiopatía congénita con hipertensión pulmonar, cardiopatía cianozante y coinfección viral, entre otros (5,9,13).

En América Latina, hay pocos estudios sobre pacientes hospitalizados en UCIp por IRA secundaria a infección por adenovirus, todos en poblaciones pequeñas y de carácter unicéntrico, lo que limita la posibilidad de establecer la asociación del tipo de aislamiento viral con desenlaces negativos como la duración de la estancia hospitalaria, mortalidad y morbilidad. Además, no se han determinado las diferencias y similitudes entre los centros, regiones y países en América Latina.

## 1.2. Justificación

La IRA es la primera causa de FRA en pacientes pediátricos, produciendo una carga importante en morbilidad y mortalidad de los pacientes pediátricos, se estima una tasa de mortalidad por 100.000 habitantes de 19,4 en Colombia, 75,5 en Argentina, 40,9 Brasil, 37,0 Uruguay y Perú 44,3 (14). Por lo tanto, es de gran relevancia determinar cuál es el papel de la etiología, en este caso viral, en desenlaces negativos como estancia hospitalaria, mortalidad y nueva morbilidad.

Reconocer el curso de la enfermedad según la etiología viral, abre un nuevo campo de investigación al considerarlo un determinante importante en los resultados clínicos de los pacientes, indicando la importancia de ampliar los estudios desde las ciencias básicas como la genómica, proteómica, metabolómica entre otras, esto aportando posibles intervenciones preventivas, estratificación de riesgo y tratamiento farmacológico, con el objetivo final de disminuir la importante carga de mortalidad y morbilidad de esta patología.

Actualmente, no hay estudios multicéntricos en Latinoamérica que aborden esta problemática, por lo cual los resultados podrían generar una mejor atención en cerca de 188 millones de niños que habitan Latinoamérica, así mismo permitirá describir el comportamiento actual del adenovirus y el VSR, esto abriendo la posibilidad de comparar con estudios futuros, estableciendo las diferencias y similitudes en el comportamiento a lo largo del tiempo.

### **1.3. Pregunta de investigación**

¿El tipo de virus, adenovirus vs VSR, determina diferencias de gravedad, medida en términos de tiempo de estancia, mortalidad o nueva morbilidad, en pacientes pediátricos con FRA por IRA en los centros de LARED en América Latina?

## **2. Marco teórico**

### **2.1. Infección respiratoria aguda**

La infección respiratoria aguda (IRA) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población infantil, contribuyendo a cerca de un tercio de la mortalidad en menores de 5 años (15,16). La IRA es producidas por agentes bacterianos, virales o fúngicos que comprometen el sistema respiratorio, se clasifican en infecciones respiratorias altas y bajas. La infección respiratoria alta (IRAa) afecta desde fosas nasales, cuerdas vocales en la laringe, senos paranasales y oído medio. La infección respiratoria aguda baja (IRAb) afecta todo el tracto respiratorio desde la tráquea, bronquio, bronquiolos y alveolos. La IRA puede presentar efectos sistémicos generados por inflamación, extensión de la infección a otros órganos, liberación de toxinas y reducción de la función pulmonar (17–19).

### **2.2. Situación epidemiológica**

#### **2.2.1 Estado mundial**

La organización mundial de la salud (WHO), estima que las infecciones respiratorias agudas producen cerca del 6% de la mortalidad total, este porcentaje es más alto que el producido por enfermedad diarreica aguda, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedad isquémica y malaria. Una de las principales causas de IRA es la infección virus de influenza, se estima que afecta alrededor de 10,5% de la población mundial 291.243 y 645.832 muertes; la tasa general de muertes respiratorias asociadas a la influenza entre los niños menores de cinco años oscila entre 21 y 23,8 por 100.000 habitantes (5).

El número de muertes de niños anuales estimado es cerca de 5 millones. En la etapa neonatal se describe una mortalidad de 17 por cada 1.000 niños, 1 a 11 meses 11 por cada 1.000 y 1 a 4 años 9 por cada 1.000 niños (14,20). Previo a la pandemia, más precisamente en el año 2015 se producían 43 muertes por cada 1.000 niños nacidos. Según las estimaciones del estudio de la Carga Global de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo (GBD), la IRA produjo 2.558.697 muertes a nivel mundial en 2017, de estas, 808.920 ocurrieron en niños menores de cinco años y 1.080.958 en adultos mayores de 70 años; se ubicó como la sexta causa de mortalidad en todas las edades y la principal causa de muerte entre los niños menores de cinco años, la incidencia de IRA en menores a 4 años en 2018 se encuentra en un rango de 82 a 114 por 100.000 habitantes, cerca de 12 millones de niños menores de 5 años, son hospitalizados por IRA a nivel mundial (13).

Lo mayor proporción de casos de muerte por IRA se presenta en países subdesarrollados, la región de África Subsahariana con el 27,4 %, seguido por Asia del Sur con el 24,8 %; América Latina y el Caribe aportaron el 6,8 %. La mayoría de la región suramericana presenta una mortalidad de 10 a 25 muertes por cada 1.000 nacidos vivos, superior a la presente en Norte América y Europa menor a 10 por cada 1000 nacidos vivos e inferior a la presente en África la cual en promedio se encuentra entre 50 a 75 por cada 1000 nacidos vivos (13).

### **2.2.2 Pandemia de SARSCoV-2**

En diciembre de 2019, se identificó el primer caso de SARsCoV-2, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, ubicada en la república popular de china, los primeros casos provenían de trabajadores del mercado mayorista de mariscos de Huanan. La OMS declaró la pandemia el 11 de marzo de 2020, hasta ese momento se habían reportado 118.000 casos en 114 países y 4.921 defunciones. Hasta el mes de febrero de 2023 se han reportado 616.307.508 casos y 6.540.345 muertes en todo el mundo; en Colombia se han confirmado 6.306.552 de casos y

141.769 muertes por SARSCoV-2, en pacientes pediátrico se han informado 450.474 casos, 17.065 en menores de 1 año, 82.995 en pacientes entre 1 a 5 años, 132.557 entre 5 a 11 años y 218.129 mayores a 12 años; se han reportado 263 pacientes muertos, con una mortalidad de 1,8 por 100.000 niños, el grupo de mayor mortalidad es el de menores de 1 año, con 10,3 por 100.000 (21).

Posterior a la aparición del SARSCoV-2 se produjo un cambio en la circulación de otros virus como: el virus sincitial, adenovirus, influenza y metaneumovirus (22). Estos cambios se han atribuidos a diversas medidas de salud pública tomadas por diversos países, dentro de las cuales se encontraban: cierre de escuelas, distanciamiento social y uso de mascarillas, aunque el momento exacto de inicio de este cambio varió según la ubicación, varias naciones notificaron el mismo comportamiento epidemiológico posterior a la aplicación de medidas de salud pública (23,24). En Estados Unidos se presentó una disminución del 98 % en la actividad de la influenza medida por porcentaje de muestras enviadas que dieron positivo (de una mediana de 19,34% a 0,33%); incluso llegando a un descenso histórico en épocas de alta circulación (23). En Canadá observaron una disminución del aislamiento de VSR, influenza A y B comparando 2014-2019 (prepandémico) con los años 2020-2021 (22).

### **2.2.3 Epidemiología en Colombia**

En Colombia en la época prepandémica, más precisamente en el año 2019 se notificaron 6.726.590 casos de IRA, 224.816 hospitalizaciones en sala general y 21.712 en unidad de cuidado intensivo, la mayor proporción de las hospitalizaciones se presentó en los menores de 1 año de vida (25,2%). En los centros centinela se analizaron 8.665 muestras, de las cuales 41,8% (3.623) fueron positivas para virus respiratorios, de estas, el 15,5% (1.345) fue positivo para Virus Sincitial Respiratorio; el 12,7 % (1.098) fue positivo para Influenza. El VSR representa el 52,7 % de los virus en los menores de cinco años. Se reportaron 741 muertes por IRAG, la

mayor proporción en el grupo de menores de 1 año con el 48,6 % (360) seguido por los niños de 1 año con el 11,9 % (25).

Posterior al inicio de la pandemia por SARSCoV-2 se produjo un cambio importante en el comportamiento epidemiológico de la infección respiratoria aguda, en pacientes adultos se presentó un aumento en el número de hospitalizaciones en sala general y unidad de cuidado intensivo; sin embargo, en pacientes pediátricos se produjo una disminución de 60,8 % para consultas externas, 62,5 % para hospitalización en sala general y 39,2 % en UCI e intermedios con respecto al año previo. En cuanto a el aislamiento viral, se analizaron 7.636 muestras; el 9,8% (749) fueron positivas para virus respiratorios, de estas, el 31,1% (233) fueron positivas para Influenza, presentándose una importante disminución en el aislamiento de VSR, influenza y adenovirus con respecto a años previos (25).

### **2.3. Etiología de la infección respiratoria aguda**

#### **2.3.1 Adenovirus**

El adenovirus (AdV) fue descrito por primera vez por Wallace P. Rowe et al en el año 1953 procedente del cultivo realizado de tejido adenoideo de pacientes a los cuales se les realizó la resección de adenoides, identificaron un nuevo agente citopático, al cual nombraron adenovirus derivado del primer tejido en donde se aisló este virus. El adenovirus no solo ha sido estudiado como un agente patógeno, también como vector en la terapia génica (26–29).

El AdV humano es un virus de ADN de doble cadena sin envoltura, pertenece a la familia *Adenoviridae*, compuesta por el género Mastadenovirus, Aviadenoviruses, Ichtadenovirus y Siadenoviruses, el primer género tiene la capacidad de infectar mamíferos, incluyendo los humanos. Se reconocen siete especies (A-G), y al menos 113 tipos. Las especies A, B, C, D, E y F circulan a nivel mundial, y han estado implicadas en brotes. Las especies AdV B, C y E

producen infecciones a nivel respiratorio; AdV C y D ocular; AdV A, F y G gastrointestinal y urinario. La mayoría de AdV nuevos se origina de la recombinación, lo cual resulta en cambios del tropismo, virulencia, entre otras; un ejemplo de ello es el HAdV-55 y HAdV-56 (26–29).

Existen pocos estudios que describan el comportamiento epidemiológico del AdV. En un estudio realizado por Vikki et al., se examinaron 2.219 pacientes diagnosticados con neumonía, y se encontró un aislamiento de adenovirus en 248 de ellos (11%), lo que lo convirtió en la cuarta causa más común en este estudio(30). Además, se han registrado varias epidemias, principalmente localizadas en China, las cuales en su mayoría han sido generadas por cambios en el serotipo. En Guangzhou, se observó un cambio en el subtipo de AdV predominante, pasando de HAdV-3 a HAdV-7, y esto se asoció con un aumento en las admisiones a la unidad de cuidados intensivos y en la mortalidad(31). Por otro lado, Yangxi et al. encontraron que los pacientes infectados con el serotipo HAdV-7 presentaron un incremento en los casos de neumonía severa, encefalopatía tóxica, falla respiratoria y tiempo de hospitalización. (32). En el año 2013, Magdela et al. informaron un aumento en los casos de infección respiratoria aguda asociados con el adenovirus(33).

## **Estructura**

El AdV es un virus sin envoltura de tamaño mediano (70 a 100nm), el más grande con estas características, con el tamaño máximo para ser transportado a través de una endosoma. Tiene una nucleocápside icosaédrica, compuesta por 240 capsómeros de forma hexagonal y pentagonal; 12 capsómeros pentaméricos en cada vértice y 12 fibras que se extienden de las pentonas. Tanto las pentonas como las fibras tienen proteínas de adherencia vírica, actúan como hemaglutinina, actividad inmunogénica y marcadores específicos de tipo, más específicamente el epítipo b. A su vez la base pentona se asocia a toxicidad celular e interactúa con la superficie interna de las endosomas durante el ingreso del virión a las vesículas. Por otra

parte, la base hexona presenta dos marcadores específicos de grupo, subgrupo y tipo específicos:  $\alpha$  y  $\epsilon$ . Asociado a esto se encuentran las proteínas IX, VIII y IIIA, la primera se encuentra en la cara externa entre las hexonas, mientras que la VIII y IIIa por la cara interna de las hexonas. Todas estas proteínas tienen un papel importante en la estructura y patogenia del HAdV (26–29).

El genoma del virión está compuesto por un ADN lineal de doble cadena, con capacidad para codificar 30 a 40 genes, la secuencia terminal de cada hebra de ADN presenta una repetición invertida de 100 a 140 pares de bases, durante la replicación esta proteína terminal actúa como cebador, iniciando la síntesis de nuevas hebras de ADN. El genoma se encuentra acompañado por las proteínas V, VII,  $\mu$ , IVa2 y una proteasa. El virus se replica con un mecanismo en el cual implica la utilización de ARNm múltiples de empalme (26–29).

### **2.3.2 *Virus Sincitial Respiratorio***

El VSR es un germen ubicuo que consigue infectar casi la totalidad de la población a los 2 años, siendo más grave en los lactantes menores de 1 año. A nivel mundial, para el 2015, se estimaron 33,1 millones de infecciones respiratorias bajas debidas a VSR, 3,2 millones de admisiones y 59.600 de muertes en niños menores de 5 años hospitalizados. La mediana de edad relacionada con mortalidad por VSR es cercana a los 11 meses de edad. El VRS se reporta como la causa más común de infección respiratoria baja en la infancia, calculando 22% de todos los episodios. En el Reino Unido se estima en promedio 29.160 hospitalizaciones por VSR por temporadas (octubre a marzo), así mismo de los menores de 1 año que cursan con infección respiratoria por VSR, el 2-6% requieren intervención en cuidado intensivo. En cuanto a costos, se calculan más de 50 millones de euros anualmente en el Reino Unido (34–37).

El VSR representa la segunda causa de muerte en niños menores de 1 año, solo superado por la malaria; es la primera causa de muerte por infección respiratoria aguda y de hospitalización.

Las descripciones recientes confirman que el principal factor de riesgo para hospitalizaciones en menores de un año es la infección por VSR. El 85% de los infectados por VSR son niños nacidos a término sin alteraciones asociadas. Se reportan como factores de riesgo la prematuridad, bajo peso al nacer, cardiopatías congénitas, neumopatía crónica e inmunodeficiencia (9,13).

El VSR tiene un comportamiento estacional que depende del área geográfica y el clima. Si bien el comportamiento estacional de virus está descrito, la incidencia de VSR puede aumentar fuera de la temporada característica. En Australia se ha registrado un comportamiento atípico del virus, con un aumento de casos en primavera y disminución durante el invierno. Por lo anteriormente descrito, la vigilancia continua toma relevancia y los datos mencionados sugieren que el retiro de las restricciones pandémicas favorece el resurgimiento del virus (9,13).

### **Estructura**

El VSR es un pneumovirus encapsulado de la familia paramyxovirus. Los pneumovirus poseen un gen que codifica las proteínas M2-1 y M2-2. La primera relacionada con la síntesis de RNA y la segunda con la traducción de RNAm. El VSRp tiene tres proteínas de membrana: hidrofóbicas pequeñas, glicoproteínas de ataque y proteínas de fusión. Las dos primeras protegen al virus contra anticuerpos neutralizantes (38).

Si la respuesta inmune del huésped es eficaz para neutralizar la proteína de fusión, podría disminuir la gravedad de la infección. Así mismo, esta proteína se describe como blanco para posibles vacunas y anticuerpos monoclonales, ya que tiene las características de conservarse en distintas cepas. Según la secuencia de la glicoproteína de ataque, se han descrito dos subtipos de virus sincitial respiratorio (A y B), el tipo A se ha relacionado con mayor gravedad (38).

## **Infección por VSR**

En los niños mayores de 6 semanas de edad el VSR suele tener comportamiento autolimitado y limitarse a las vías aéreas superiores. Si existe antecedente de prematuridad y el niño es menor de 6 semanas el riesgo de complicaciones aumenta y se incluyen eventos de apnea relacionados con el VSR. La contagiosidad del VSR es alta, incluso tiene la capacidad de reinfectar muchas veces en la misma temporada. La transmisión es usualmente por contacto directo con secreciones nasofaríngeas y orales. La expresión de los síntomas suele aparecer posterior a un periodo de incubación que oscila entre 4 y 6 días. Los síntomas respiratorios altos son característicos (rinorrea, obstrucción nasal, tos) similares a un resfriado común. Sin embargo, los niños más pequeños debutan con síntomas inespecíficos como hiporexia, letargo, irritabilidad, decaimiento. Los lactantes y neonatos tiene mayor riesgo de evolucionar al síndrome bronco-obstructivo característico de la bronquiolitis (inflamación de las vías aéreas inferiores). En casos severos, la insuficiencia respiratoria puede progresar a fallo respiratorio y necesidad de ingreso a unidades de cuidado crítico y soporte ventilatorio (9,39).

En la actualidad, la enfermedad por VSR no se contiene al periodo agudo exclusivamente; existe asociación con mayor riesgo de síndromes sibilantes recurrentes y la posibilidad de desarrollar asma (40). Hay descripciones que evidencian riesgo tres veces más alto de ser hospitalizado por asma en aquellos niños con historia de infección por VSR antes de los 2 años. Lo que falta por aclarar es si la asociación es directamente por la lesión pulmonar o si la afección pulmonar subyacente (40).

### 3. Hipótesis de investigación

**Ho:** La etiología viral no es un determinante de la gravedad en pacientes con fallo respiratorio agudo por infección respiratoria aguda por adenovirus o VSR.

**Ha:** La etiología viral es un determinante de la gravedad en pacientes con fallo respiratorio agudo por infección respiratoria aguda por adenovirus o VSR.

## **4. Objetivos**

### **4.1. Objetivo general**

Determina si la gravedad de la infección respiratoria aguda en términos de estancia hospitalaria, mortalidad y morbilidad en pacientes pediátricos con fallo respiratorio agudo de los centros de Latinoamérica de LARed Network presenta asociación con la etiología viral por adenovirus o VSR.

### **4.2. Objetivos específicos**

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes con fallo respiratorio agudo causado por adenovirus o virus sincitial respiratorio.
2. Describir las condiciones clínicas de ingreso, soporte respiratorio, fármacos y terapias de rescate de los pacientes con fallo respiratorio agudo causado por adenovirus o virus sincitial respiratorio.
3. Describir los tiempos de estancia, el estado al egreso de la unidad (mortalidad, nueva morbilidad) y las complicaciones asociadas, en los pacientes con fallo respiratorio agudo causado por adenovirus o virus sincitial respiratorio.
4. Comparar condiciones clínicas de ingreso, soporte respiratorio, fármacos, terapias de rescate y complicaciones entre los casos de infección por adenovirus o virus sincitial.

## **5. Metodología**

### **5.1. Enfoque metodológico del estudio**

El presente estudio se llevó a cabo utilizando un enfoque cuantitativo en el que se analizaron variables clínicas, clinicométricas y paraclínicas en pacientes pediátricos con FRA causado por adenovirus o virus sincitial respiratorio. Asimismo, se realizó un análisis cuantitativo para buscar una asociación entre la infección respiratoria aguda por adenovirus o virus sincitial respiratorio y la gravedad de la enfermedad.

### **5.2. Tipo de estudio**

Este estudio fue un análisis secundario de cohortes históricas utilizando los registros de pacientes con FRA en el registro concurrente de la Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARed) desde abril de 2017 hasta diciembre de 2022.

### **5.3. Población**

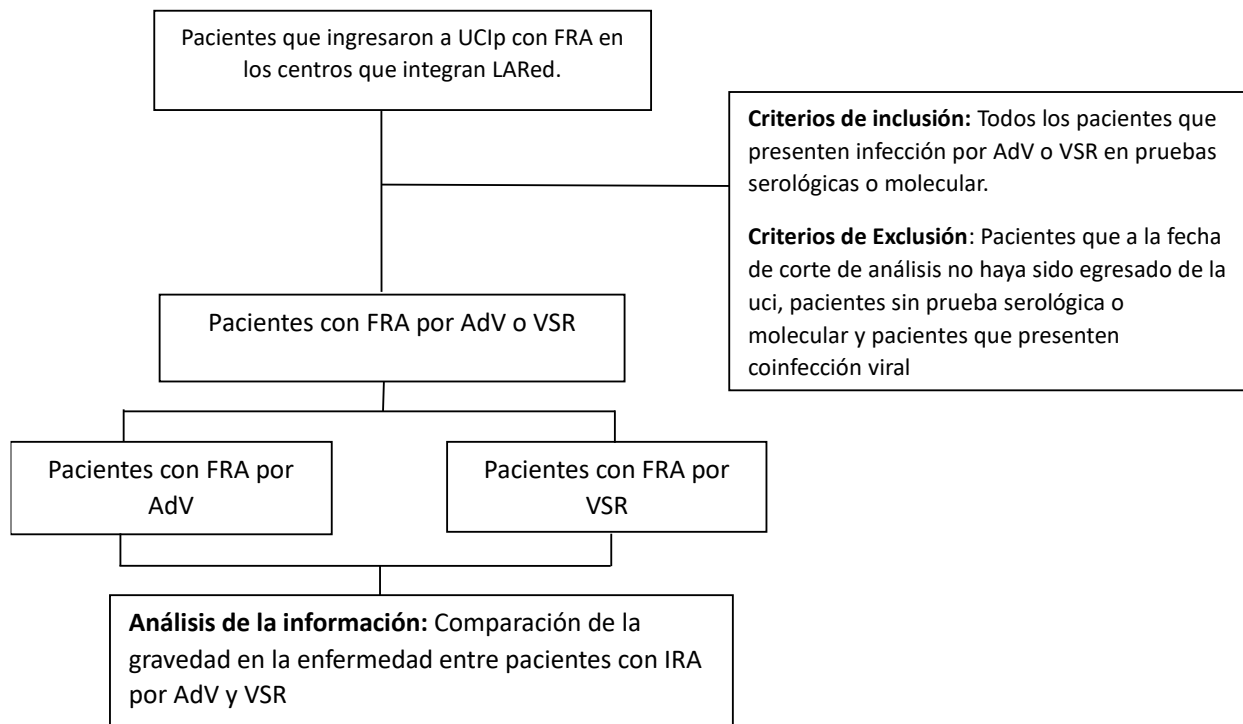
La población seleccionada para este estudio consistió en pacientes pediátricos que fueron ingresados en los centros hospitalarios pertenecientes a LARed y que recibieron el diagnóstico de FRA durante el periodo comprendido entre abril de 2017 y diciembre de 2022.

### **5.4. Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión para este estudio fueron pacientes pediátricos entre 1 mes y 18 años que presenten infección respiratoria aguda con prueba positiva para adenovirus o VSR.

### 5.5. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para este estudio fueron: pacientes que no fueron dados de alta de la UCIP en la fecha de corte del análisis, pacientes sin prueba molecular o antigénica para VSR o adenovirus y pacientes con coinfección viral por VSR y adenovirus.



**Gráfica 1. Diagrama metodología de investigación**

### 5.6. Diseño muestral

Se realizó un muestreo por conveniencia de manera no probabilística, en el que se incluyeron aquellos pacientes que cumplieron con criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos dentro de la base de datos de LARed.

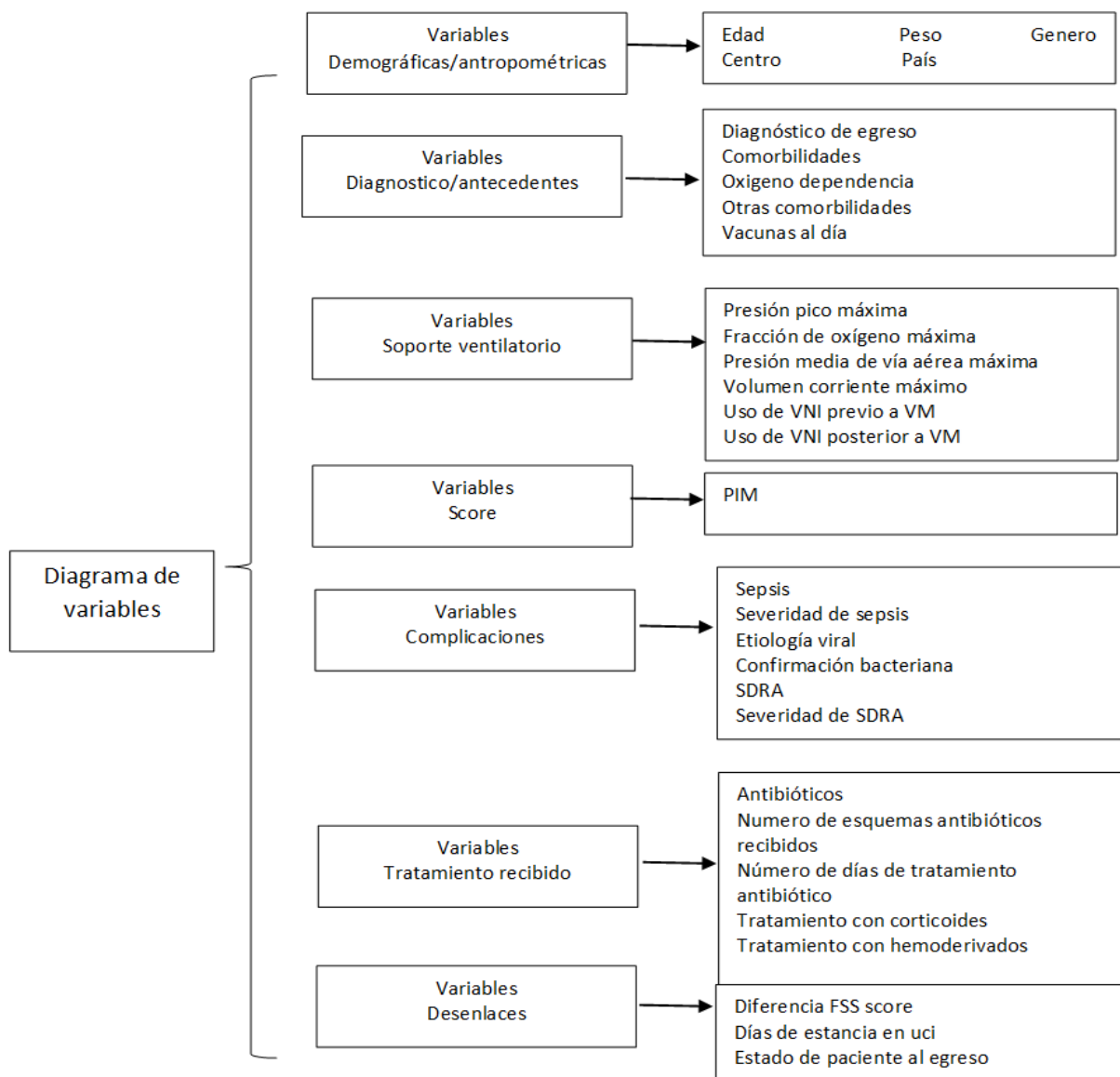
### 5.7. Descripción de las variables

Las variables evaluadas en este estudio se han agrupado en cinco subgrupos según los objetivos de la investigación. Estos subgrupos incluyen variables sociodemográficas y antropométricas, variables de diagnóstico y antecedentes, variables de soporte ventilatorio, variables de puntajes y complicaciones, y variables de tratamiento recibido. Además, se consideran variables de desenlace que abarcan la mortalidad, morbilidad y tiempo de estancia en la unidad. En el estudio se utilizaron tanto variables cualitativas como cuantitativas.

El score utilizado en LaREd como predictor de mortalidad es el PIM (Pediatric Index of Mortality). Este score fue desarrollado utilizando datos recopilados en unidades de cuidados intensivos pediátricos de Nueva Zelanda, Reino Unido y Australia. Es un modelo simple que se componía de 10 variables que se miden en el momento de ingreso del paciente. En el año 2013 se describió una actualización del score, conocida como PIM 3. Esta nueva versión del score incluye ajustes y refinamientos en base a los avances en la atención médica pediátrica y a la disponibilidad de datos más recientes(41).

Uno de los desenlaces analizados es la morbilidad, la cual se evaluó utilizando la escala FSS (Functional Status Scale). Esta escala consta de seis dominios: estado mental, funcionamiento sensorial, comunicación, funcionamiento motor, alimentación y estado respiratorio. Cada dominio se clasifica en una escala de puntuación que varía desde normal (puntuación = 1) hasta disfunción muy grave (puntuación = 5) (42). La nueva morbilidad se definió como una diferencia mayor a 2 en la escala FSS entre el momento de ingreso y el momento de egreso del paciente.

### 5.7.1 Diagrama de variables



Gráfica 2. Diagrama de las variables incluidas en la investigación

## 5.7.2 Lista de variables

Tabla 1.		Listado de variables		
Variable	Definición	Nivel de medición	Tipo	Unidad de medida o codificación
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Razón	Cuantitativa	Meses cumplidos
Peso	Peso de cada paciente en el momento de ingreso a cuidado intensivo pediátrico	Razón	Cuantitativa	kilogramos
Genero	Conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres.	Nominal	Cualitativo	1: Masculino 2: Femenino 3: Indeterminado
Centro	Centro hospitalario de ingreso.	Nominal	Cualitativa	Anonimización (a, b, c, ...)
País	Vínculo jurídico que une a la persona con el estado	Nominal	Cualitativa	Anonimización (a, b, c, ...)
Diagnóstico de ingreso	Diagnostico por el cual el paciente ingresa al área de cuidado crítico	Nominal	Cualitativa	Bronquiolitis, neumonía, crisis asmática, otras
Comorbilidades	Enfermedades que ocurren en el mismo paciente	Nominal	Cualitativa	1.Si 2.No
Comorbilidades	Trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona	Nomina	Cualitativa	1.Displasia Broncopulmonar 2.Asma 3.Bronquiopatias 4.Sibilantes
Oxígeno dependencia	Soporte ventilatorio en casa	Nominal	Cualitativa	1si no
Otras comorbilidades	Otros trastornos diferentes a respiratorios que padezca el paciente	Nominal	Cualitativa	1.Cardiopatía 2.Prematurez 3.Desnutrición 4.Genopatía 5.Déficit Neurológico 6.Oncológico 7.Trasplante de Médula Ósea 99.Otro
Vacunas al día	Vacunación completa según el plan de inmunización nacional.	Nominal	Cualitativa	1.Si 2.No
Presión pico máxima	Presión inspiratoria pico máxima durante periodo de ventilación mecánica invasiva	Razón	Cuantitativa	CmH20
FiO2 máximo	Fracción de oxígeno inspirada máxima administrada durante el tiempo de ventilación del paciente.	Razón	Cuantitativa	CmH20

**Tabla 1 (continuación)**

Variable	Definición	Nivel de dedición	Tipo	Unidad de medida o codificación
Presión media de vía aérea	Presión promedio en la vía aérea, dato obtenido de la presión media de la vía aérea máxima durante el periodo de ventilación mecánica.	Razón	Cuantitativa	CmH20
Volumen corriente máximo	Volumen de gas en mililitros entregados al paciente por el ventilador en cada ciclo respiratorio, se tomará el dato mayor durante el tiempo de ventilación mecánica.	Razón	Cuantitativa	Mililitros
Antes SRNI	Soporte ventilatorio no invasivo previo a la ventilación mecánica	Nominal	Cualitativa	Si no
Después SRNI	Soporte ventilatorio no invasivo posterior a la ventilación mecánica	Nominal	Cualitativa	Si no
Ciclos de ventilación invasiva	Numero de ciclos de ventilación mecánica invasiva con un tiempo entre cada ciclo mayor a 48 horas.	Razón	Cuantitativa	Número de veces
pimp3 score	Puntaje de PIM3	Intervalo	Cuantitativa	Numérico
Sepsis	Paciente con criterios de sepsis durante la hospitalización en uci.	Nomina	Cualitativa	1.Si 2. No
Gravedad sepsis	Grado de gravedad de la sepsis	Ordinal	Cualitativa	1.Sepsis 2.Shock Séptico 3.Sepsis Grave 4.Falla Multiorgánica
Etiología virus	Agente viral causante de la sepsis.	Nominal	Cualitativa	0.Estudio Viral Negativo 1.VRS 2.FLU 3.PARAFLU 4.ADV 99.Otro
Confirmación bacteriana	Cultivo, serología, film Array positivo	Nominal	Cualitativa	1.Si 2. No
SDRA	Paciente con criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda.	Nominal	Cualitativa	1.Si 2. No
SDRA gravedad	Clasificación de gravedad de síndrome de dificultad respiratoria aguda	Ordinal	Cualitativa	Leve Moderado Severo

**Tabla 1 (continuación)**

Variable	Definición	Nivel de medición	Tipo	Unidad de medida o codificación
Antibiótico	El paciente requirió cubrimiento antibiótico	Nominal	Cualitativa	1.Si 0. NO
Antiviral	El paciente requirió cubrimiento antiviral	Nominal	Cualitativa	1.Si 0. NO
Antifúngico	El paciente requirió cubrimiento antifúngico	Nominal	Cualitativa	1.Si 0. NO
Corticoides	Administración de corticoides durante estancia en uci	Nominal	Cualitativa	1.Si 0.No
Recibió hemoderivados	Administración de soporte transfusional durante estancia en uci	Nominal	Cualitativa	1.Si 0.No
Diferencia fss score	FSS score en el momento de egreso del paciente	Intervalo	Cuantitativa	Numérico
Días de estancia hospitalaria	Días de estancia en la unidad de cuidado crítico	Razón	Cuantitativa	Número de días
Estado de egreso uci	Estado del egreso en el momento de egreso de uci.	Nominal	Cualitativa	1.Vivo 0. Fallecido

## 5.8. Técnicas de recolección de información

### 5.8.1 Fuentes de información.

En este estudio, se empleó la información recopilada de la base de datos de la red de colaboración Latinoamericana LARed. Esta base de datos abarca 41 centros hospitalarios ubicados en la región de Latinoamérica. Todos estos centros pertenecen a la categoría de tercera y cuarta complejidad; cuentan con servicios de pediatría o intensivistas pediátricos para la atención de pacientes. Cada institución de la red de colaboración lleva un registro de todos los pacientes que ingresan al área de cuidado intensivo pediátrico, y este registro contiene datos

desde el ingreso hasta la finalización de la prestación del servicio. En consecuencia, la base de datos cuenta con alrededor de 300 variables registradas por cada paciente.

El equipo coordinador de LARed aceptó el uso de estos datos para cumplir los objetivos trazados en el estudio.

### **5.8.2 Instrumento de recolección de información**

Los datos de los pacientes que ingresaron al área de cuidado intensivo pediátrico en los hospitales que pertenecen a la red de colaboración Latinoamericana se registran en el software REDCap, una aplicación web segura desarrollada por la Universidad de Vanderbilt de Estados Unidos que presta soporte técnico para la administración de encuestas y bases de datos en línea. El Departamento de Informática Médica de la Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago de Chile, respalda este desarrollo tecnológico.

La plataforma REDCap desarrollada para la red de colaboración permite:

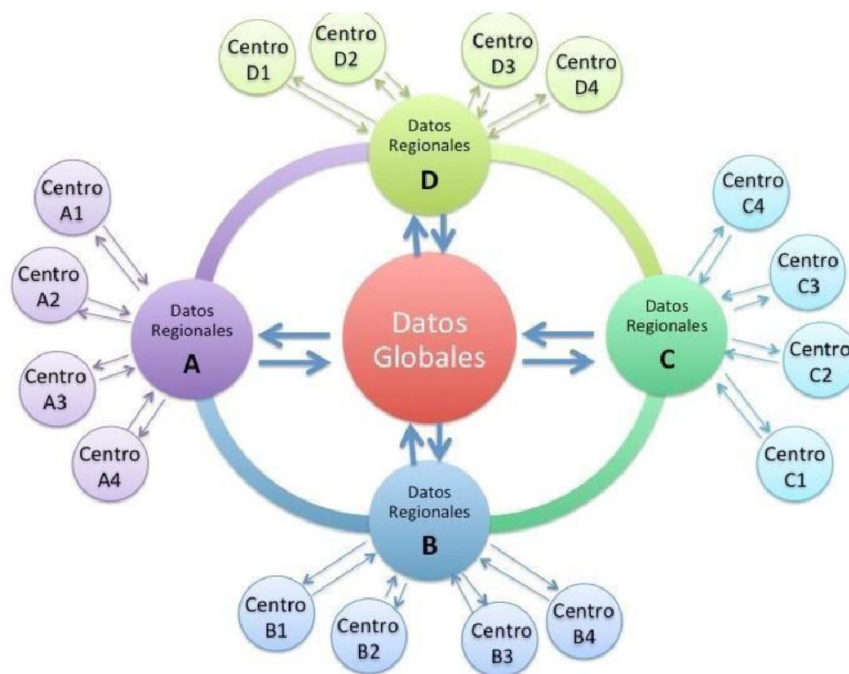
- Registro de datos en línea.
- Herramienta de gestión de datos flexible.
- Acceso desde múltiples sistemas operativos.
- Estándares máximos de seguridad, confidencialidad y encriptamiento de datos.
- Sistema de reportería en línea de performance de cada UCIP en relación con la performance de LARed en su conjunto y a sus pares del mismo país.

La base de datos contiene las variables de interés para este estudio, por lo que se utilizará la información allí registrada para el desarrollo de la metodología.

### **5.8.3 Proceso de obtención de la información**

La información obtenida forma parte de una red de colaboración Latinoamericana que incluye 41 centros hospitalarios de la región. Cada centro que se une a esta red tiene la responsabilidad

de registrar a todos los pacientes menores de 18 años que ingresan al área de cuidado crítico pediátrico por fallo respiratorio agudo. El personal médico de cada centro realiza este registro en la Base de Datos global de LA Red. Los datos se ingresan durante toda la atención que se presta al paciente en UCIP, incluyendo el ingreso, la atención y el egreso de cada paciente.



**Gráfica 3. Diagrama de obtención de datos de LARed**

### **5.9. Prueba piloto**

Este es un estudio retrospectivo que parte de una base de datos de 41 centros de Latinoamérica que ingresan pacientes al área de cuidado crítico, por lo que no requirió de una prueba piloto.

### **5.10. Control de errores y sesgos**

- **Sesgo de selección:** Se reconoce que el estudio se basó en una base de datos de la red de colaboración Latinoamericana, por lo que el muestreo se realizó por conveniencia en base a los pacientes que ingresaban a cada centro hospitalario con fallo respiratorio agudo. Sin embargo, se establecieron criterios de inclusión y exclusión para controlar el sesgo de selección de los pacientes. Además, "LARed" es una red de colaboración para el seguimiento de los pacientes que ingresan a los centros hospitalarios que la integran, donde cada miembro tiene el compromiso de ingresar todos los pacientes que ingresan al área de cuidado intensivo pediátrico, sin tener sesgo sobre alguna característica del paciente.
- **Sesgo de información:** La información del estudio se encuentra en la base de datos de "LARed". Para controlar el sesgo de información, "LARed" tiene políticas establecidas sobre el ingreso de la información de los pacientes a la base de datos. Estas políticas incluyen el uso de un software específico y seguro para la captura y manejo de datos (REDCap™ Research Electronic Data Capture, desarrollado por la Universidad de Vanderbilt en los Estados Unidos), la codificación clara de todas las variables en la base de datos, un plan de entrenamiento en el diligenciamiento de la base de datos para todos los asociados a "LARed", y la entrega de un formato a todos los integrantes con la definición de cada variable que se ingresa a la base de datos. Todos los centros asociados a "LARed" cuentan con personal médico especializado en

la atención de pacientes críticos, lo cual ratifica su idoneidad para el diligenciamiento de la base de datos.

- **Sesgo de confusión:** existen variables de confusión que interaccionan con los desenlaces que se evaluarán. Por lo cual se realizó en primera instancia un modelo de riesgos competitivos ajustando por variables de confusión para determinar la asociación con estancia hospitalaria. En segunda instancia se ejecutó un análisis con un modelo de regresión logística multivariada para controlar la heterogeneidad en los datos entre cada centro; y ajustando por variables de confusión para establecer la asociación con mortalidad y nueva morbilidad.

### **5.11. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos**

En primer lugar, se describieron las características de las pacientes con IRA por adenovirus y VSR. Se analizaron las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y las variables cualitativas mediante medidas de frecuencias absolutas y relativas. Se aplicó la prueba Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk para establecer la distribución de las variables. Si la distribución fue normal, se reportó el promedio y la desviación estándar. Si la distribución no fue normal, se reportó la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas se informaron con frecuencia absoluta y porcentajes. Para establecer diferencias entre el grupo de adenovirus y VSR, se utilizó la prueba t-Student para variables continuas con comportamiento normal, la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas con distribución no normal y la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas. Se consideró una  $p < 0,05$  para definir una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

En segundo lugar, se efectuó un modelo de riesgos competitivos ajustando por variables de confusión y considerando la estancia hospitalaria y la mortalidad como eventos competitivos. Para el análisis univariado se utilizó la función acumulada de incidencia (CIF). Para establecer

diferencias entre los dos grupos, se utilizó la prueba de Gray. El análisis multivariado se realizó con el modelo de causa específica.

Por último, para determinar la asociación de la etiología viral con el desenlace compuesto por mortalidad y nueva morbilidad, se realizó un modelo regresión logística multivariada. Se calcularán los odds ratios (OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). En este caso solo se analizaron los pacientes con escala FSS, la cual no fue incluida por LARed en el momento de creación de esta base de datos.

Todo el análisis se realizó con el paquete de software estadístico STATA 16.

## **6. Consideraciones éticas**

### **6.1. Consideraciones generales**

La presente investigación se realizó bajo estricto cumplimiento de las consideraciones éticas internacionales y nacionales, como la Declaración de Helsinki y las resoluciones colombianas 8430 y 2378. Se aclara que este estudio no representó riesgo para los participantes, ya que se trata de una investigación documental sin ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos. Asimismo, para participar en la colaboración de la LARed, todas las instituciones deben contar con un aval institucional y un comité de ética que supervisen el manejo de los datos y la protección de los derechos de los pacientes, garantizando la protección de datos sustentada en sus políticas de tratamiento de datos. Por último, este protocolo cuenta con la aprobación del comité de ética de investigación en seres humanos (CEISH) del Hospital de San José.

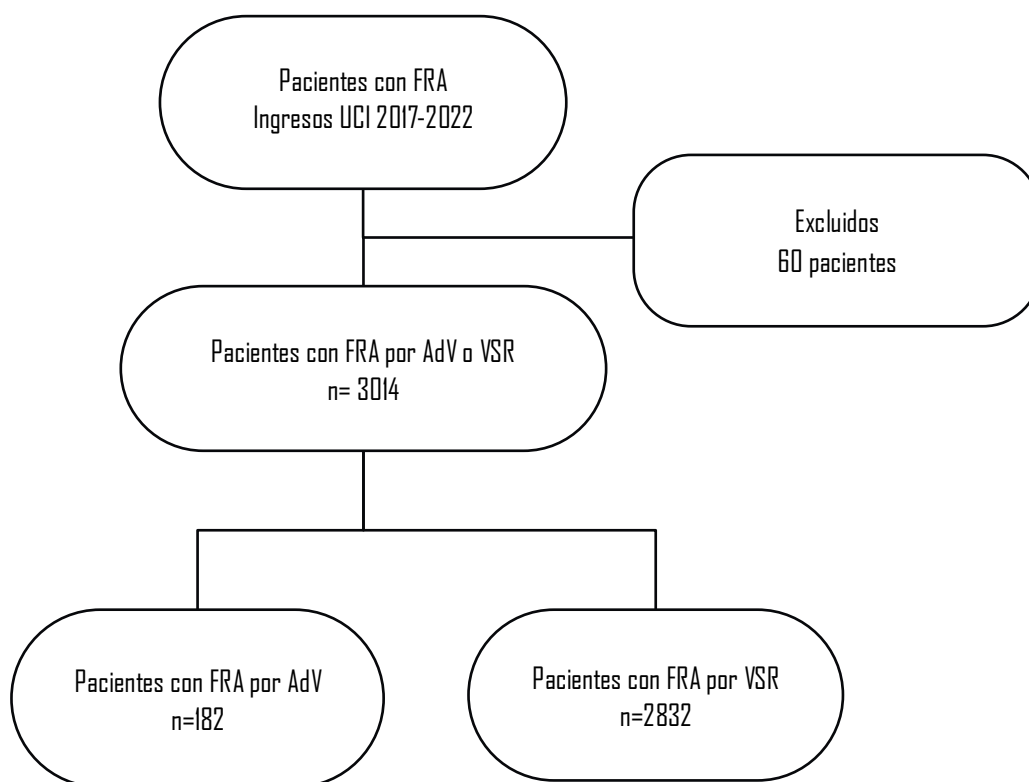
### **6.2. Riesgo respecto a manejo de datos:**

En cuanto al manejo de los datos, se siguieron las normas y regulaciones internacionales y nacionales, como la Ley 1266 Habeas Data en Colombia y la Ley 1581 de 2012. Los datos de salud se consideran sensibles y requieren una protección especial, por lo que se anonimizaron los datos personales para proteger la identidad de los pacientes. La captura de datos en línea de la base de datos de LARed no contiene datos de identidad de pacientes y cada centro es responsable de salvaguardar la identidad del paciente, correlacionando el número generado por el programa REDCap y los datos identificatorios de los pacientes. Los registros de los datos de los pacientes se mantienen bajo estricta confidencialidad y toda la información permanece

archivada en el software REDCap, que cuenta con los más altos estándares de seguridad, confidencialidad y encriptamiento de datos.

## 7. Resultados

Entre enero de 2017 y diciembre de 2022, un total de 9.205 pacientes con falla respiratoria aguda ingresaron a la unidad de cuidado intensivo de los hospitales que integran LARed. De estos, 2.832 presentaron infección por VSR y 182 por adenovirus. Se excluyeron 60 pacientes que presentaron co-detección por adenovirus y VSR. Finalmente se incluyeron 3.074 pacientes para el análisis **Gráfico 4**.

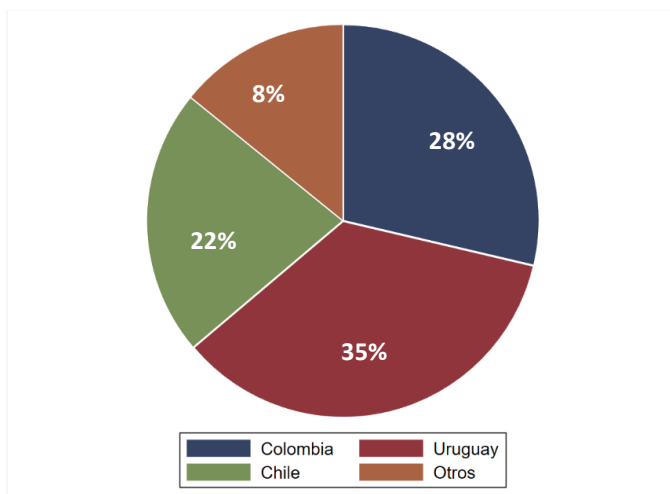


**Gráfica 4.** Esquema de ingreso de los pacientes a estudio de falla respiratoria en pacientes con Adv o VSR.

### 7.1. Características clínicas de los pacientes con falla respiratoria aguda por adenovirus o VSR en el momento de ingreso.

Los pacientes presentaron una mediana de edad de 3,9 meses [RIC 1,8 a 8,6 meses] y un peso de 6,1 kg [RIC 4,6-8,3 kg]. La mayoría de los pacientes eran hombres (62% hombres Vs 38% mujeres) y procedían principalmente de Uruguay, con un total de 973 pacientes (35,9%), seguido de Colombia (29,8%), Chile (22,2%) y Brasil (3,6%) **Gráfico 5.**

El diagnóstico más frecuente al ingreso fue bronquiolitis (2331, 71%), seguido por neumonía (524,17%). Del total de pacientes, 890 (32,8%) presentaban alguna comorbilidad, la prematuridad (421, 13%), fue la más frecuente, seguida de antecedente de episodios sibilantes previos (238, 17%) **Tabla 2.**



**Gráfica 5. Distribución de nacionalidad de pacientes ingresados a UCIP por falla respiratoria aguda secundaria a infección respiratoria aguda por VSR o adenovirus**

En comparación con el grupo de VSR, el grupo de pacientes con infección por Adv tenía una mayor edad y peso. El diagnóstico de ingreso más frecuente en el grupo de VSR fue la bronquiolitis, mientras que en el grupo de Adv fue la neumonía, con una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos **Tabla 2**.

Además, los pacientes con infección por Adv presentaron un mayor número de comorbilidades, siendo las respiratorias las más frecuentes. También se observó una mayor frecuencia de prematuridad y déficit neurológico en el momento del ingreso. Sin embargo, el puntaje basal Functional Status Score (FSS) no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. La mediana de riesgo de mortalidad por PIM3 fue de 0,37% [RIC0,16-0,82], se presentó una diferencia significativa en el puntaje de probabilidad de mortalidad( $p < 0.01$ ) **Tabla 2**.

**Tabla 2. Características clínicas al momento del ingreso de pacientes en UCIP por FRA secundaria a infección por Adv o VSR.**

Características	n (%) o med [RIC]			p	OR	IC 95%
	Todos n= 3014	Adenovirus n= 182	VSR n=2832			
<b>Sexo</b>						
Femenino	1170 (38)	74 (41)	1096 (39)	(Ref.)		
Masculino	1841 (62)	108(59)	1733 (61)	0,92	0,92	0,68-1,25
Indeterminado	3					
<b>Edad, meses</b>	<b>3,9 [1,8-86]</b>	<b>8,2 [3,9-13,8]</b>	<b>3,7 [1,7-8,2]</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>1,09</b>	<b>1,06-1,11</b>
<b>Peso, Kg</b>	<b>6,1 [4,6-8,3]</b>	<b>7,6[5,6-9,8]</b>	<b>6,2 [4,6-8,2]</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>1,16</b>	<b>1,10-1,22</b>
<b>Diagnóstico de ingreso</b>						
Bronquiolitis	2331 (77)	110 (60)	2221 (78)	(Ref.)		
Neumonía	524 (17)	53 (29)	471 (17)	<0,01	2,27	1,61,3,19
Crisis asmática/Sibilantes	106 (4)	12 (7)	94 (3)	<0,01	2,57	1,37-4,84
Otro	50 (2)	7 (4)	43 (2)	<0,01	3,28	1,44-7,47
<b>Comorbilidades<sup>a</sup></b>	<b>890(32,8)</b>	<b>68(42,7)</b>	<b>822 (32,2)</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>1,51</b>	<b>1,11-2,05</b>
Displasia broncopulmonar	134 (4,4)	16 (8,7)	118 (4,1)	<0,01	2,21	1,28-3,82
Prematuridad	421(13,9)	30 (16,4)	391 (13,8)	0,31	1,23	0,82-1,84
Sibilancias previas	238 (7,9)	24 (13,1)	214 (7,5)	0,01	1,85	1,18-2,91
Cardiopatías	117 (3,8)	9 (4,9)	108 (4,8)	0,44	1,31	0,65-2,63
Déficit neurológico	54 (1,7)	7 (3,8)	47 (1,6)	0,03	2,37	1,05-5,32
Daño pulmonar crónico	17(0,5)	7 (3,8)	10 (0,3)	<0,01	11,28	4,24-30,01
Genopatía	50 (1,6)	5 (2,7)	45 (1,5)	0,23	1,74	0,68-4,46
Desnutrición	46 (1,5)	4 (2,2)	42 (1,4)	0,46	1,49	0,52-4,20

**Tabla 2 (continuación)**

Características	n (%) o med [RIC]			p	OR	IC 95%
	Todos n= 3014	Adenovirus n= 182	VSR n=2832			
<b>Hallazgos radiológicos<sup>a</sup></b>						
Infiltrado intersticial	2089 (69,3)	118 (64,8)	1971 (69,6)	0,17	0,89	0,58-1,10
Hiperinsuflación	1389 (46,1)	58 (31,8)	1331 (47)	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,52</b>	<b>0,38-0,71</b>
Condensación	614 (20,3)	51 (28)	563 (19,8)	<b>&lt;0,01</b>	<b>1,56</b>	<b>1,12-2,19</b>
<b>Tipo de SRNI</b>						
<i>Cánula convencional</i>	1254 (41,6)	68 (37,6)	1186 (41,8)	<b>Ref,</b>		
<i>CNAF</i>	880 (29,2))	56 (30,7)	824 (29,1)	0,91	1,18	0,82-1,70
<i>Mascara de no reinhalación</i>	267 (8,6)	21 (11,5)	246 (8,6)	0,12	1,48	0,89-2,47
<i>Otro<sup>b</sup></i>	235(7,8)	23 (7,1)	222 (7,8)	0,94	1,02	0,55-1,88
<i>CPAP-BPAP</i>	171 (5,6)	10 (5,4)	161 (5,6)	0,81	1,08	0,54-2,14
<i>Ventilación mecánica</i>	207 (6,8)	14 (7,6)	193 (6,8)	0,43	1,26	0,69-2,29
<b>Puntajes ingreso</b>						
Probabilidad PIM3	0,37 (0,16-0,82)	0,37 (0,16-0,26)	0,37 (0,16-0,80)	<b>&lt;0,01</b>	<b>1,02</b>	<b>1,01-1,03</b>
<i>No disponible</i>	195 (6,4)	14 (7,6)	181 (6,3)			
FSS puntaje basal	6 [6-6]	6 [6-7]	6 [6-6]	0,25	1,05	0,98-1,12
<i>Sin dato</i>	635 (21)	25 (13,7)	610 (21,5)			

*Análisis bivariado.*

*En negrilla todos los valores estadísticamente significativos y subcategorías.*

*OR: Odds ratio crudo; IC: intervalo de confianza; PIM3: Índice pediátrico de mortalidad; FSS: Functional status score. ref: referencia.*

*a más de una categoría puede ser atribuido a un mismo paciente.*

*b Otro: mascara de flujo libre, carpa cefálica y mascarilla Venturi.*

## 7.2. Parámetros clínicos en el momento de ingreso de los pacientes a unidad de cuidado intensivo con IRA por AdV o VSR.

En el momento de ingreso, la mayoría de los pacientes tenía frecuencia respiratoria, cardíaca y saturación dentro de los límites normales para la edad. **Tabla 3.**

Los pacientes con infección por AdV presentaron un trastorno de oxigenación más severo, lo cual se reflejó en niveles más bajos de saturación e índice SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. **Tabla 4.**

**Tabla 3. Parámetros clínicos al momento del ingreso de pacientes en Ucip por FRA secundaria a infección por Adv o VSR**

Parámetro clínico	n (%) o med [RIC]	Parámetro clínico	n (%) o med [RIC]
<b>Fración inspirada O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>)</b>	45 [29-60]	<b>Frecuencia respiratoria (rpm)</b>	50 [40-60]
FiO <sub>2</sub> < 30%	739 (25,7)	Bradipnea edad (<p5)	80 (2,6)
FiO <sub>2</sub> 30%-60%	1442 (50,3)	FR normal edad	1920 (63,7)
FiO <sub>2</sub> > 60%	689 (24)	Taquipnea edad (>p95)	1014 (33,6)
No disponible	144	<b>Frecuencia cardiaca (lpm)</b>	155 [140-170]
<b>Saturación O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>)</b>	97 [95-99]	Bradicardia edad (<p5)	53 (1,7)
Hipoxemia (≤88 %)	114 (3,7)	FC normal edad	2085 (69,5)
Normoxemia (89-96%)	1204 (39,9)	Taquicardia edad (>p95)	866 (28,7)
Hiperoxemia (≥97%)	1695 (56,2)	<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><sup>a</sup></b>	229 [163-331]
No disponibles	1	<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 264</b>	1754 (58,2)

En negrilla todas las subcategorías.  
a SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, cociente SAFI.

**Tabla 4. Parámetros clínicos al momento de ingreso de los pacientes por FRA por adenovirus comparados con VSR.**

Parámetros	n (%) o med [RIC]		P	OR	IC 95%
	Adenovirus n= 182	VSR n=2832			
<b>Fración inspirada O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>)</b>	45 [30-75]	45 [28-60]			
FiO <sub>2</sub> < 30%	32 (19,5)	707 (26,1)	<b>(Ref.)</b>		
FiO <sub>2</sub> 30%-60%	85 (51,8)	1357 (50,2)	0,12	1,38	0,91-2,09
FiO <sub>2</sub> > 60%	47 (28,6)	642 (23,7)	<b>0,04</b>	<b>1,61</b>	<b>1,01-2,56</b>
<b>Saturación O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>)</b>	96 [93-98]	97 [95-99]			
Hipoxemia (≤88 %)	16 (8,7)	98 (3,4)	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,61</b>	<b>0,38-0,98</b>
Normoxemia (89-96%)	96 (52,7)	1108 (39,1)	<b>(Ref.)</b>		
Hiperoxemia (≥97%)	70 (38,4)	1625 (57,3)	0,83	0,85	0,59-1,23

**Tabla 4 (continuación)**

Parámetros	n (%) o med [RIC]		P	OR	IC 95%
	Adenovirus n= 182	VSR n=2832			
<b>Frecuencia respiratoria (rpm)</b>	48 (38-59)	50 (41-60)	<b>0,01</b>	<b>0,99</b>	<b>0,91-1,00</b>
Bradipnea edad (<p5)	2 (1,2)	78 (2,7)	0,20	0,39	0,09-1,64
FR normal edad	116 (63,7)	1804 (63,7)	<b>(Ref.)</b>		
Taquipnea edad (>p95)	64 (35,1)	950 (33,5)	0,77	1,04	0,76-1,43
<b>Frecuencia cardíaca (lpm)</b>	150 (140-164)	155 (140-170)	<b>0,01</b>	<b>0,99</b>	<b>0,98-0,99</b>
Bradicardia edad (<p5)	8 (4,4)	45 (1,5)	<b>0,01</b>	<b>2,75</b>	<b>1,27-5,96</b>
FC normal edad	127 (69,7)	1968 (69,5)	<b>(Ref.)</b>		
Taquicardia edad (>p95)	47 (25,8)	819 (29)	0,50	0,88	0,63-1,25
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><sup>a</sup></b>	213 (156-320)	230 (163-333)	<b>0,04</b>	<b>0,93</b>	<b>0,91-0,95</b>
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 264</b>	108 (59,3)	1646 (58,2)	0,18	1,1	0,85-1,64

*Análisis bivariado.*

*En negrilla todos los valores estadísticamente significativos y subcategorías.*

*OR: Odds ratio crudo; IC: intervalo de confianza; ref: referencia.*

*a SpO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>, cociente SAFI.*

### 7.3. Terapias, complicaciones y desenlaces durante la hospitalización de los pacientes con FRA por adenovirus y VSR

Durante la estancia hospitalaria, 273 pacientes (9%) presentaron sepsis, mientras que 375 (12,4%) cumplieron criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Los medicamentos más indicados fueron los corticoides y antibióticos, por otro lado, la terapia de rescate más utilizada fue el bloqueo neuromuscular. La complicación más frecuente en los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva fue la abstinencia, privación o delirium (138, 4,5%). La estancia hospitalaria tuvo una mediana de 4,9 días [RIC 3,4-7,9], y se presentó una nueva morbilidad en 56 pacientes (2,1%) y un total de 22 (0,8%) fallecidos durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos **Tabla 5**.

**Tabla 5. Tratamiento recibido, complicaciones y desenlaces de los pacientes ingresados a UCIP por FRA secundaria a infección por Adv o VSR**

Características	n (%) o med [RIC]			P	OR	IC 95%
	Todos n= 3014	Adenovirus n= 182	VSR n=2832			
Sepsis	273 (9)	34 (18,6)	239 (8,4)	<b>&lt;0,01</b>	<b>2,50</b>	<b>1,68-3,71</b>
<i>Sin dato</i>	10(0,3)	1 (0,5)	9 (0,3)			
SDRA	375 (12,4)	28 (15,3)	347 (12,2)	0,22	1,30	0,85-1,98
<i>Sin dato</i>	13 (0,4)	1 (0,5)	12 (0,4)			
<b>Terapias recibidas</b>						
Antibióticos	1730 (57,4)	99 (54,4)	1631 (57,5)	0,39	0,87	0,64-1,18
Corticoides	729 (23,3)	660 (23,3)	69 (37,1)	<b>&lt;0,01</b>	<b>2,00</b>	<b>1,46-2,74</b>
Hemoderivados	285 (9,4)	21 (11,5)	264 (9,3)	0,33	1,26	0,79-2,03
Antivirales	126 (4,1)	11 (6,1)	115 (4,1)	0,22	1,51	0,80-2,87
<b>Complicaciones</b>						
Alguna infección hospitalaria <sup>a</sup>	63(2,1)	6 (3,3)	57 (2)	0,27	1,66	0,70-3,90
Alguna complicación IMV <sup>b</sup>	219 (7,2)	17 (9,3)	202 (7,1)	0,26	0,74	0,44-1,25
Neumotórax en IMV	27 (0,9)	3 (1,6)	24 (0,8)	0,31	1,96	0,58-6,57
Abstinencia/Deprivación/Delirium	138 (4,5)	10 (5,4)	128 (4,5)	0,55	1,22	0,63-2,38
<b>Terapias de rescate</b>	390 (12,9)	17 (9,3)	373 (13,1)			
Parálisis neuromuscular	340 (11,7)	14 (7,6)	340 (12,1)	<b>0,08</b>	<b>0,61</b>	<b>0,34-1,06</b>
Posición prona	117 (3,8)	11 (6)	106 (3,7)	0,19	1,65	0,87-3,13
Ventilación Alta frecuencia	130 (4,3)	8 (4,4)	122 (4,3)	0,95	1,02	0,49-2,12
Óxido nítrico	15(0,5)	3 (1,6)	12 (0,4)	<b>0,02</b>	<b>3,93</b>	<b>1,10-14,08</b>
<b>Puntaje FSS egreso <sup>c</sup></b>	7 [6-7]	7 [6-7]	7 [6-7]	0,29	1,06	0,94-1,19
<b>Nueva morbilidad (dif FSS &gt;2)</b>	56 (2,1)	7 (4,4)	49 (1,2)	<b>0,02</b>	<b>2,60</b>	<b>1,13-5,98</b>
<i>Sin información</i>	1457 (53,8)	90 (56,6)	1367 (53,6%)			
<b>Días de estancia UCI</b>	4,9 [3,4-7,9]	4,8 [3,3-8,1]	4,9 [3,4-7,8]	0,98	1,00	0,99-1,01
<b>Fallecidos</b>	22 (0,8)	9(5,6)	13(0,5)	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,08</b>	<b>0,03-0,20</b>

*Análisis bivariado.*

*En negrilla todos los valores estadísticamente significativos y subcategorías.*

*OR: Odds ratio crudo; IC: intervalo de confianza; PIM3: Índice pediátrico de mortalidad; ref: referencia.*

*a Infección asociada a dispositivo vascular, infección asociada a sonda ureteral, neumonía nosocomial, infección de sitio quirúrgico y gastroenteritis por Clostridium difficile o rotavirus.*

*b Neumonía asociada a ventilación mecánica, fallo en la extubación, requirió traqueostomía.*

*c Funcional status score.*

Durante la estancia hospitalaria, el grupo de AdV cumplió con los criterios de sepsis con mayor frecuencia en comparación con el grupo de VSR (18,6% vs. 8,4%;  $p < 0,01$ ), mientras que no hubo una diferencia significativa en el desarrollo de SDRA entre los dos grupos. Además, en el grupo de AdV, más pacientes recibieron corticoides, bloqueo neuromuscular y óxido nítrico en comparación con el grupo de VSR (23,3% vs. 37,1%; 7,6% vs. 12,1%; 1,6% vs. 0,4%;  $p < 0,01$ ; respectivamente) **Tabla 5**.

Se presentó una diferencia significativa entre los fallecimientos por AdV y VSR (5.6% Vs 0.5%;  $p < 0.01$ ) y en el desarrollo de nuevas morbilidades definido como el aumento del puntaje FSS de dos puntos (4.4% Vs 1.2%;  $p < 0.01$ ) **Tabla 5**.

#### **7.4. Asociación de adenovirus con duración de estancia en la unidad de cuidado intensivo**

En el análisis de supervivencia de riesgos competitivos se evaluó la duración de la estancia hospitalaria, estableciendo el fallecimiento de los pacientes como un evento de riesgo competitivo. Se encontró que la infección por AdV, en comparación con el grupo VSR, se asoció con un aumento en la duración de la estancia hospitalaria (HR 0,74, IC 95% 0,61-0,89), así como también el antecedente de displasia broncopulmonar (HR 0,55, IC 95% 0,45-0,76), antecedente de daño pulmonar crónico (HR 0,54, IC 95% 0,36-0,83) y PIM3 (HR 0,98, IC 95% 0,98-0,99). Por otro lado, la edad se asoció a una disminución en la estancia hospitalaria (HR 1,44, IC 95% 1,29-1,61) **Tabla 6**.

**Tabla 6. Análisis de riesgos competitivos, factores asociados a aumento de la estancia hospitalaria en los pacientes ingresados a UCIP por FRA secundaria a infección por AdV y VSR.**

Características		HR	IC 95%
<b>Etiología</b>			
	VSR	(Ref.)	
	Adenovirus	0,74	0,61-0,89
<b>Edad (años)</b>		1,44	1,29-1,61
<b>Comorbilidades<sup>a</sup></b>			
	Displasia broncopulmonar	0,55	0,45-0,67
	Daño pulmonar crónico	0,54	0,36-0,83
<b>PIM3</b>		0,98	0,98-0,99

*Análisis de riesgos competitivos, se estableció como desenlace estancia hospitalaria, riesgos que compiten es egreso de unidad de cuidado intensivo pediátrica y fallecimiento.*

*En negrilla todas las subcategorías.*

*HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ref: referencia; en negrilla.*

### **7.5. Asociación de adenovirus con mortalidad y nueva morbilidad.**

Se incluyeron para el análisis del desenlace secundario a 1.271 pacientes, de los cuales 22 fallecieron y 56 presentaron nueva morbilidad. Definida la gravedad en este desenlace secundario de la infección respiratoria aguda como la presencia de fallecimiento o de nueva morbilidad en el momento del egreso, 78 pacientes presentaron una mayor gravedad de la infección.

El grupo de pacientes con una mayor gravedad de la infección respiratoria aguda tenía menor peso y edad, diagnóstico de neumonía, antecedentes de prematurez o cardiopatía, soporte ventilatorio en el momento del ingreso con ventilación mecánica, mayor trastorno de oxigenación y un puntaje PRISM más alto; así mismo tenían con menor frecuencia hallazgos radiológicos de hiperinsuflación en el momento de ingreso **Suplemento 1**.

En el análisis multivariado la gravedad de la infección respiratoria aguda tuvo una asociación con la infección por AdV en comparación con el grupo de VSR (ORa 6,15, IC 95% 2,78-13,57).

Así mismo se identificó asociación con factores como: diagnóstico de neumonía en el momento

de ingreso (ORa 6,86, IC 95%3,87-12,15), antecedente de displasia broncopulmonar (ORa 8,76, IC 95% 3,45-22,20) y por otro lado se observó una asociación negativa con la edad (ORa 0,17, IC 95% 0,07-0,39) **Tabla 7.**

**Tabla 7. Regresión multivariada, factores asociados a mortalidad y nueva morbilidad en pacientes con FRA secundaria a infección por Adv y VSR.**

Características		ORa	IC 95%
<b>Edad (años)</b>		0,17	0,07-0,39
<b>Infección por adenovirus</b>			
	VSR	<b>(Ref.)</b>	
	Adenovirus	6,15	2,78-13,57
<b>Diagnóstico de ingreso</b>			
	Bronquiolitis	<b>(Ref.)</b>	
	Neumonía	6,86	3,87- 12,15
	Otros	2,69	0,57-12,54
<b>Displasia broncopulmonar</b>		8,76	3,45-22,20

*Regresión multivariada  
En negrilla todas las subcategorías.  
ORa: Odds ratio ajustado; IC: intervalo de confianza; ref: referencia; en negrilla.*

## 8. Discusión

Nuestro estudio encontró que en pacientes pediátricos con FRA la infección respiratoria aguda por adenovirus se asoció con una mayor gravedad de la enfermedad en comparación con la infección por VSR. Específicamente, se encontró una asociación con una mayor duración de la estancia hospitalaria, mayor mortalidad y presencia de nuevas morbilidades en los pacientes infectados con adenovirus. Estos hallazgos se correlacionan con el trabajo de Rodríguez et al., quienes observaron un aumento en la estancia hospitalaria, el requerimiento de oxigenoterapia y de oxígeno domiciliario en los pacientes con infección por adenovirus en comparación con VSR (5).

El aumento en el compromiso clínico y peores desenlaces por adenovirus ha sido descrito previamente, principalmente en brotes asociados con la aparición de nuevas variantes virales o cambios en el subtipo dominante. En Guangzhou, después de 2018, se produjo un cambio en el subtipo de AdV dominante de HAdV-3 a HAdV-7, lo que se asoció con un aumento en el ingreso a la UCI y la mortalidad(31). Yangxi et al. observaron un aumento en los casos de neumonía severa, encefalopatía tóxica, falla respiratoria y de la estancia hospitalaria en los pacientes infectados con el serotipo HAdV-7. Además, encontraron una mayor producción de citocinas proinflamatorias y de la producción de C3a, junto con un mayor efecto citotóxico asociado (32). En el año 2013, Magdela et al. Reportaron un aumento en los casos de IRA asociado con adenovirus, evidenciando un cambio en el serotipo dominante y una mayor severidad de los casos (33). En nuestro estudio, cabe destacar que este aumento en la gravedad no estuvo relacionado con un brote viral en particular. Sin embargo, como no se realizó un análisis molecular específico para tipificar la variante o virulencia del agente causal, no podemos confirmar si hubo factores de virulencia involucrados en estos hallazgos.

Por otro lado, es importante resaltar que esta asociación se mantuvo independiente de otros factores, como el antecedente de enfermedad respiratoria crónica, específicamente la displasia broncopulmonar, que ha sido descrita como un factor asociado con el aumento de la mortalidad y morbilidad en pacientes con infección respiratoria aguda (43–46). Tampoco la gravedad al ingreso, cuantificada con la escala de riesgo de mortalidad PIM3, que ha sido descrita como un factor asociado con desenlaces negativos, causó confusión en los resultados (47–49).

Como era de esperar, los pacientes con mayor peso y edad presentaron una infección respiratoria aguda menos grave, lo que se manifestó en una menor estancia hospitalaria, morbilidad y mortalidad. Varios autores han descrito una asociación entre la gravedad de la enfermedad y una edad y peso más bajos, especialmente en pacientes menores de dos años (5,50). Es interesante observar que, en nuestro estudio, aunque se encontró una asociación entre la infección por adenovirus y mayor edad y peso como ha sido descrito por otros autores (4,5); la menor edad y peso seguían siendo un factor independiente de malos desenlaces, lo que refuerza la hipótesis de una relación directa entre la infección por adenovirus y el riesgo de complicaciones graves.

En nuestra cohorte, el diagnóstico más común fue la bronquiolitis, especialmente en pacientes con infección por VSR, mientras que la neumonía fue el más frecuentes en los casos de infección por adenovirus, este mismo comportamiento se ha descrito previamente por otros autores (4,5,51). En el análisis multivariado se encontró que los pacientes con neumonía presentaban mayor mortalidad y nueva morbilidad en comparación con otros diagnósticos, hallazgo muy similar al descrito por Edmon et al en su revisión sistemática, en la cual observaron asociación de neumonía por adenovirus con mayor riesgo de presentar secuelas respiratorias a largo plazo en comparación con otras etiologías infecciosas(52).

El Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una complicación frecuente en los pacientes en UCIP, presentándose en un rango del 10% al 27%. La causa principal de SDRA en pediatría son las infecciones pulmonares de origen viral; dentro de los virus más frecuentes están VSR, influenza y rinovirus, cerca de la mitad son producidos por VSR (53–55). El adenovirus se describe como una causa poco frecuente de SDRA (53–57), en nuestra cohorte, aunque se presentó con baja frecuencia, es de resaltar que la proporción de pacientes con SDRA por adenovirus en comparación con VSR fue mayor, aunque no fue significativa (15% Vs 12%). Se han descrito factores de virulencia en adenovirus, como la capacidad de generar una transactivación de la IL6 mediante varias vías de señalización, esta interleuquina se caracteriza por producir una importante respuesta proinflamatoria. Asociado a el incremento de la IL6 se ha descrito un aumento de otras citoquinas como: TFN- $\alpha$ 2, TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-8, IL-10, IL-12p70 y IL-23 (54); así mismo se presenta una disminución en el número de celular CD3+CD4+ T (57,58). Estos hallazgos destacan la necesidad de una mayor comprensión de la fisiopatología del SDRA y de las posibles estrategias terapéuticas que podrían ser efectivas en la prevención y el tratamiento de esta complicación.

Durante la estancia hospitalaria 273 pacientes (9%) cumplieron criterios de sepsis, valor muy similar al presentado en otras cohortes (63–66), hubo una diferencia significativa entre los pacientes con adenovirus y VSR (18.6 Vs 8.4%,  $p < 0.01$ ). Existen pocos estudios sobre adenovirus como etiología de sepsis, incluso la mayoría son reportes de caso en pacientes inmunocomprometidos (59–62), por lo cual este hallazgo es de gran relevancia, reflejando la gravedad de los pacientes con infección por adenovirus

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, es retrospectivo producto del análisis de una base de datos de falla respiratoria aguda, lo que limita el análisis a las variables presentes en la base. En segundo lugar, los resultados de este estudio pueden estar influenciados por la variabilidad en la práctica médica entre los diferentes países. No obstante,

se buscó controlar este aspecto mediante un modelo de regresión logística. En tercer lugar, no se realizaron pruebas virológicas, lo cual limita la posibilidad de realizar asociaciones con el subtipo viral. En cuarto lugar, debido a la forma en que se construyó la base de datos, no se dispone de información temporal de los eventos posteriores al momento de ingreso, lo que imposibilita establecer el orden causal con los datos disponibles. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que los resultados no deben interpretarse en el contexto de un modelo predictivo.

Cabe destacar que este trabajo es el primer estudio multicéntrico en pacientes pediátricos que compara la gravedad de la enfermedad entre AdV y VSR, y contó con la participación de 11 países, incluyendo Colombia. Además, esta investigación se llevó a cabo con una muestra de pacientes alta, lo que permite obtener resultados más robustos.

## 9. Conclusiones

La infección por adenovirus se asocia a una estancia hospitalaria más prolongada, así como mayor morbilidad y mortalidad, esto remarca la importancia del tipo de etiología viral en el curso de la infección respiratoria aguda.

Asociado a esto identificamos que los pacientes con adenovirus tenían una mayor edad, mayor frecuencia de neumonía como diagnóstico inicial y tenían un mayor número de comorbilidades, en especial las respiratorias; sin embargo, la asociación de la etiología viral se mantuvo independiente de estos factores.

Los pacientes con adenovirus presentaron con mayor frecuencia sepsis, sin presentarse diferencias en SDRA o complicaciones asociadas a la VMI.

Los resultados de este estudio permitirán una mejor estratificación del riesgo al momento de ingreso de los pacientes a UCIP, considerando aquellos con AdV como de mayor riesgo en comparación con los pacientes con VSR. Esto ayudará a ajustar los lineamientos diagnósticos y terapéuticos específicamente para este grupo.

Además, es importante realizar estudios futuros que investiguen la base molecular de este comportamiento clínico, con el objetivo de identificar posibles blancos terapéuticos para una intervención farmacológica en pacientes con infección por AdV. Este enfoque nos acerca al progreso actual en la producción de una vacuna para el VSR, para la cual se cuentan con 33 candidatos que utilizan seis enfoques diferentes: vacunas de vectores recombinantes, de subunidades, basadas en partículas, vivas atenuadas, quiméricas y de ácido nucleico (63).

## 10. Bibliografía

1. Newth CJL, Venkataraman S, Willson DF, Meert KL, Harrison R, Dean JM, et al. Weaning and extubation readiness in pediatric patients. *Pediatric Critical Care Medicine* [Internet]. 2009;10(1):1–11. Disponible en: [https://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/2009/01000/Weaning\\_and\\_extubation\\_readiness\\_in\\_pediatric.1.aspx](https://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/2009/01000/Weaning_and_extubation_readiness_in_pediatric.1.aspx)
2. Friedman ML, Nitu ME. Acute respiratory failure in children. *Pediatr Ann*. 2018;47(7):e268–73.
3. Randolph AG, Meert KL, O’Neil ME, Hanson JH, Luckett PM, Arnold JH, et al. The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2003 May 15;167(10):1334–40. Disponible en: [https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200210-1175OC?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200210-1175OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
4. Schneider J, Sweberg T. Acute Respiratory Failure [Internet]. Vol. 29, *Critical Care Clinics*. 2013. p. 167–83. Disponible en: [https://journals.lww.com/ccnq/Abstract/2022/07000/Acute\\_Respiratory\\_Failure.5.aspx](https://journals.lww.com/ccnq/Abstract/2022/07000/Acute_Respiratory_Failure.5.aspx)
5. Rodríguez-Martínez CE, Rodríguez DA, Nino G. Respiratory syncytial virus, adenoviruses, and mixed acute lower respiratory infections in children in a developing country. *J Med Virol* [Internet]. 2015 May 1;87(5):774–81. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.24139>
6. Henquell C, Boëuf B, Mirand A, Bacher C, Traore O, Déchelotte P, et al. Fatal adenovirus infection in a neonate and transmission to health-care workers. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2009;45(4):345–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653209001826?via%3Dihub>
7. Shieh WJ. Human adenovirus infections in pediatric population - An update on clinico–pathologic correlation. *Biomed J* [Internet]. 2022;45(1):38–49. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2319417021001098?via%3Dihub>
8. Liu C, Xiao Y, Zhang J, Ren L, Li J, Xie Z, et al. Adenovirus infection in children with acute lower respiratory tract infections in Beijing, China, 2007 to 2012. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 Oct 1;15(1). Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1126-2>
9. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, Bozzola E, Coscia A, Lanari M, et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy [Internet]. Vol. 47, *Italian Journal of Pediatrics*. BioMed Central Ltd; 2021. Disponible en: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-021-01148-8>

10. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: En pathogenesis to potential therapeutic strategies [Internet]. Vol. 17, International Journal of Biological Sciences. Ivyspring International Publisher; 2021. p. 4073–91. Disponible en: <https://www.ijbs.com/v17p4073.htm>
11. Zou L, Yi L, Yu J, Song Y, Liang L, Guo Q, et al. Adenovirus infection in children hospitalized with pneumonia in Guangzhou, China. *Influenza Other Respir Viruses* [Internet]. 2021;15(1):27–33. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12782>
12. Mao NY, Zhu Z, Zhang Y, Xu WB. Current status of human adenovirus infection in China. *World Journal of Pediatrics* [Internet]. 2022;18(8):533–7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-022-00568-8>
13. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *The Lancet* [Internet]. 2017 Sep 2;390(10098):946–58. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30938-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30938-8/fulltext)
14. Respiratory infections [Internet]. [cited 2023 Feb 14]. Disponible en: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/topic-details/MDB/respiratory-infections>
15. Naciones Unidas (UNICEF, WHO, World Bank UDPD). Niveles y tendencias de la mortalidad infantil 2018. Estimaciones de UNICEF, OMS, Banco Mundial, UN-DESA División de Población de Naciones Unidas. Ginebra; 2018.
16. OMS OM de la S. Prevención y control de las infecciones respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria. *Enfermedades Pandémicas Y Epidémicas* [Internet]. 2016;1:1–156. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-cha-prevencion-control-atencion-sanitaria.pdf>
17. Everard ML. Paediatric respiratory infections. *European Respiratory Review* [Internet]. 2016;25(139):36–40. Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/25/139/36.long>
18. Trollfors B. Acute respiratory infections in children. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 1994;7(2):157–61. Disponible en: 10.1097/00001432-199404000-00002
19. Mir F, Ariff S, Bhura M, Chanar S, Nathwani AA, Jawwad M, et al. Risk Factors for Acute Respiratory Infections in Children Between 0 and 23 Months of Age in a Peri-Urban District in Pakistan: A Matched Case–Control Study. *Front Pediatr* [Internet]. 2022;9(January):1–7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.704545/full>
20. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN, IGME). Levels and trends in child mortality: report 2021 [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 13]. 1–70 p. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/levels-and-trends-in-child-mortality-report-2021>
21. Gobierno de Colombia. Gobierno de Colombia. 2023 [cited 2023 Jul 12]. Datos abiertos . Disponible en: <https://www.datos.gov.co/Salud-y-Protecci-n-Social/Casos-positivos-de-COVID-19-en-Colombia/gt2j-8ykr/data>

22. Groves HE, Piché-Renaud PP, Peci A, Farrar DS, Buckrell S, Bancej C, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: A population-based study-NC-ND. *The Lancet Regional Health-Americas* [Internet]. 2021;1:15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667193X21000077?via%3Dihub>
23. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic—United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(12):3681–5.
24. Agca H, Akalin H, Saglik I, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Ener B. Changing epidemiology of influenza and other respiratory viruses in the first year of COVID-19 pandemic. *J Infect Public Health* [Internet]. 2021;14(9):1186–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.004>
25. Carolina D, Sánchez M, Milena S, Fuentes A. INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA COLOMBIA 2020 [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 6]. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/INFECCI%C3%93N%20RESPIRATORIA%20AGUDA\\_2020.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/INFECCI%C3%93N%20RESPIRATORIA%20AGUDA_2020.pdf)
26. Lu X, Erdman DD. Molecular typing of human adenoviruses by PCR and sequencing of a partial region of the hexon gene. *Arch Virol* [Internet]. 2006;151(8):1587–602. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-005-0722-7>
27. Hobby J, Bryson GL; W, Bact J, Bartz QR, Controulis J, Crooks HM, et al. Isolation of a Cytopathogenic Agent en Human Adenoids LTndergoing Spontaneous Degeneration in Tissue Culture. (20714). *World Health Organization Monograph Series* [Internet]. 1952;64(5):84. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/13134217>
28. Greber UF, Flatt JW. Adenovirus Entry : En Infection to Immunity. 2019;177–200. Disponible en: [https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-virology-092818-015550?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-virology-092818-015550?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
29. Lynch JP, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016;37(4):586–602. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1584923>
30. Nolan VG, Arnold SR, Bramley AM, Ampofo K, Williams DJ, Grijalva CG, et al. Etiology and impact of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2018 Jun 20;218(2):179–88. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2891-x>
31. Chen Y, Lin T, Wang CB, Liang WL, Lian GW, Zanin M, et al. Human adenovirus (HAdV) infection in children with acute respiratory tract infections in Guangzhou, China, 2010–2021: a molecular epidemiology study. *World Journal of Pediatrics* [Internet]. 2022 Aug 1;18(8):545–52. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-022-00590-w>
32. Fu Y, Tang Z, Ye Z, Mo S, Tian X, Ni K, et al. Human adenovirus type 7 infection causes a more severe disease than type 3. *BMC Infect Dis*. 2019 Jan 9;19(1).

33. Kendall Scott M, Chommanard C, Lu X, Appelgate D, Grenz L, Schneider E, et al. Human adenovirus associated with severe respiratory infection, Oregon, USA, 2013-2014. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016 Jun 1;22(6):1044–51. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/39693>
34. Garcia CM, Suarez EP. Caracterización epidemiológica de la infección respiratoria aguda grave y circulación viral en Boyacá, Julio de 2012 a Julio de 2013. 2014;85. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/49646>
35. Koirala B, Wang JP. Adenovirus. *Viruses and the Lung: Infections and Non-Infectious Viral-Linked Lung Disorders* [Internet]. 2013;35–41. Disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-40605-8\\_4](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-40605-8_4)
36. Barr R, Green CA, Sande CJ, Drysdale SB. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis* [Internet]. 2019;6:1–9. Disponible en: [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2049936119865798?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2049936119865798?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org)
37. Coutts J, Fullarton J, Morris C, Grubb EB, Buchan S, Rodgers-Gray B, et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020 May 1;55(5):1104–10. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.24676>
38. Rima B, Collins P, Easton A, Fouchier R, Kurath G, Lamb RA, et al. ICTV virus taxonomy profile: Pneumoviridae. *Journal of General Virology* [Internet]. 2017 Dec 1;98(12):2912–3. Disponible en: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.000959#tab2>
39. Chatterjee A, Mavunda K, Krilov LR. Current State of Respiratory Syncytial Virus Disease and Management [Internet]. Vol. 10, *Infectious Diseases and Therapy*. Adis; 2021. p. 5–16. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-020-00387-2>
40. Driscoll AJ, Arshad SH, Bont L, Brunwasser SM, Cherian T, Englund JA, et al. Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Critical review of the evidence and guidance for future studies en a World Health Organization-sponsored meeting [Internet]. Vol. 38, *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2020. p. 2435–48. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X20300359?via%3Dihub>
41. Jung JH, Sol IS, Kim MJ, Kim YH, Kim KW, Sohn MH. Validation of pediatric index of mortality 3 for predicting mortality among patients admitted to a pediatric intensive care unit. *Acute and Critical Care* [Internet]. 2018;33(3):170–7. Disponible en: <https://brieflands.com/articles/apid-104428.html>
42. Pollack MM, Holubkov R, Glass P, Dean JM, Meert KL, Zimmerman J, et al. Functional status scale: New pediatric outcome measure. *Pediatrics* [Internet]. 2009 Jul;124(1). Disponible en: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/124/1/e18/71666/Functional-Status-Scale-New-Pediatric-Outcome?redirectedEn=fulltext>
43. Aoyama BC, Rice JL, McGrath-Morrow SA, Collaco JM. Mortality in Outpatients with Bronchopulmonary Dysplasia. *Journal of Pediatrics*. 2022 Feb 1;241:48-53.e1.

44. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: Chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. Vol. 6, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2017.
45. Landry JS, Chan T, Lands L, Menzies D. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function [Internet]. Vol. 18, Can Respir J. 2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267603/pdf/crj18265.pdf>
46. Jeon GW, Oh M, Chang YS. Definitions of bronchopulmonary dysplasia and long-term outcomes of extremely preterm infants in Korean Neonatal Network. Sci Rep. 2021 Dec 1;11(1).
47. Popli V, Kumar A. Validation of PRISM III (Pediatric Risk of Mortality) Scoring System in Predicting Risk of Mortality in a Pediatric Intensive Care Unit. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) e-ISSN [Internet]. 2018;17:81–7. Disponible en: [www.iosrjournals.org](http://www.iosrjournals.org)
48. Muthupandi V, Dianagrace R, Narayanan E, Sathya J. Comparison of PRISM III and PIM II Score in Predicting Mortality in Paediatric Intensive Care Unit: An Observational Study. JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH [Internet]. 2022; Disponible en: [https://www.jcdr.net/articles/PDF/15971/51410\\_CE\[Ra1\]\\_F\(KR\)\\_PF1\(TW\\_SS\)\\_PFA\(TW\\_KM\)\\_PN\(KM\).pdf](https://www.jcdr.net/articles/PDF/15971/51410_CE[Ra1]_F(KR)_PF1(TW_SS)_PFA(TW_KM)_PN(KM).pdf)
49. Costa G de A, Delgado AF, Ferraro A, Okay TS. Application of the pediatric risk of mortality score (PRISM) score and determination of mortality risk factors in a tertiary pediatric intensive care unit. Clinics [Internet]. 2010;65(11):1087–92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1807593222028897?via%3Dihub>
50. Masarweh K, Gur M, Leiba R, Bar-Yoseph R, Toukan Y, Nir V, et al. Factors predicting length of stay in bronchiolitis. Respir Med. 2020 Jan 1;161.
51. Bakir J, Juárez MD V., Lución MF, Areso MS, Viegas M, Mistchenko AS, et al. Clinical and epidemiological study of acute lower respiratory tract infections caused by adenovirus in hospitalized children. Nineteen years of active epidemiological surveillance. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2020 Jun 1;118(3):193–201. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n3a03e.pdf>
52. Edmond K, Scott S, Korczak V, Ward C, Sanderson C, Theodoratou E, et al. Long term sequelae in childhood pneumonia; systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2012 Feb 22;7(2). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0031239>
53. Ghazaly MMH, Faddan NHA, Raafat DM, Mohammed NA, Nadel S. Acute viral bronchiolitis as a cause of pediatric acute respiratory distress syndrome. Eur J Pediatr [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 13];180:1229–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00431-020->
54. Qi L, Wang Y, Wang H, Deng J. Adenovirus 7 Induces Interleukin-6 Expression in Human Airway Epithelial Cells via p38/NF-κB Signaling Pathway. Front Immunol [Internet]. 2020 Sep 23;11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.551413/full>

55. Hammer J, Numa A, Newth CJL. Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Respiratory Syncytial Virus [Internet]. Vol. 23, *Pediatr. Pulmonol.* 1997. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291099-0496%28199703%2923%3A3%3C176%3A%3AAID-PPUL2%3E3.0.CO%3B2-M?sid=nlm%3Apubmed>
56. Nye S, Whitley RJ, Kong M. Viral Infection in the Development and Progression of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr* [Internet]. 2016 Nov 1;4(NOV):1. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2016.00128/full>
57. Vashisht R, Mirzai S, Koval C, Duggal A. Adenovirus-associated acute respiratory distress syndrome: Need for a protocol-based approach. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2020;24(5):367–8.
58. Wu Z, Zhang R, Liu D, Liu X, Zhang J, Zhang Z, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Human Adenovirus in Adults: A Prospective Observational Study in Guangdong, China. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022 Jan 27;8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.791163/full>
59. Yuri Zuleta M.1. Pamela Martínez B .María Cristina Patarroyo G. Marcela Concha. Víctor Monreal. INFECCIÓN LETAL POR ADENOVIRUS. PRESENTACIÓN DE UN CASO LETHAL INFECTION FOR ADENOVIRUS. CASE REPORT. *Neumología Pediátrica* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 4];52–4. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatica.cl/index.php/NP/article/view/80>
60. Gutierrez Sanchez LH, Shiau H, Baker JM, Saaybi S, Buchfellner M, Britt W, et al. A Case Series of Children with Acute Hepatitis and Human Adenovirus Infection. *New England Journal of Medicine.* 2022 Aug 18;387(7):620–30.
61. Abarca K, Le Corre N, Perret C, Wietstruck A, Oddó D, Barriga F. Infección diseminada por adenovirus de curso fatal en un niño inmunocomprometido. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2008;127–32. Disponible en: [www.sochinf.cl](http://www.sochinf.cl)
62. Jaggi P, Kajon AE, Mejias A, Ramilo O, Leber A. Human adenovirus infection in Kawasaki disease: A confounding bystander? *Clinical Infectious Diseases.* 2013;56(1):58–64.
63. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardají A, Beutels P, Buchholz UJ, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape [Internet]. Vol. 23, *The Lancet Infectious Diseases.* Elsevier Ltd; 2023. p. e2–21. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00291-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00291-2/fulltext)

## Suplemento

## Suplemento 1 Datos demográficos y características clínicas al ingreso de los pacientes teniendo como desenlace mortalidad o desarrollo de nueva morbilidad

Características	n (%) o med [RIC]			P	OR	IC 95%
	Todos n= 1271	Nueva morbilidad- mortalidad n=78	No mortalidad o nueva morbilidad n=1193			
<b>Nacionalidad</b>						
Colombia	542 (42.6)	29 (37.1)	513(43)	(Ref.)		
Uruguay	325 (25.5)	15 (19.2)	310 (25.9)	0.63	0.85	0.45-1.62
Chile	315 (24.7)	28 (35.9)	287 (24.1)	0.04	1.72	1.00-2.95
Otros	89 (7)	6 (7.6)	83 (6.9)	0.59	1.27	0.51-3.17
<b>Sexo</b>						
Femenino	502 (39.5)	35 (44.8)	467 (39.1)	Ref.		
Masculino	768 (60.4)	43 (55.1)	725 (60.7)	0.5	0.79	0.49-1.25
<b>Edad, meses</b>	<b>4.0 [1.8-8.4]</b>	<b>2.3 [0.7-6.1]</b>	<b>4.2 [1.9-8.5]</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.93</b>	<b>0.88-0.98</b>
<b>Peso, Kg</b>	<b>6,2 [4,7-8,1]</b>	<b>4.8 [3.9-6.4]</b>	<b>6.3 [4.8-8,2]</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.76</b>	<b>0.67-0.85</b>
<b>Infección por adenovirus</b>						
VSR	1193 (93.8)	62 (79.4)	1131 (94.8)	(Ref.)		
Adenovirus	78 (6.1)	16 (20.5)	62 (5.2)	<0.01	4.70	2.56-8.63
<b>Diagnóstico de ingreso</b>						
Bronquiolitis	977 (76.9)	41 (52.5)	936 (78.5)	(Ref.)		
Neumonía	214 (16.8)	35 (44.8)	179 (15.1)	<0.01	4.46	2.76-7.20
Crisis asmática/Sibilantes	61 (4.8)	0 (0)	61 (5.1)			
Otro	18 (1.4)	2 (2.5)	16 (1.3)	<0.01	2.85	0.63-12.8
<b>Comorbilidades<sup>a</sup></b>	<b>437(34.3)</b>	<b>31(39.7)</b>	<b>406 (34)</b>	<0.30	1.27	0.79-2.04
Displasia broncopulmonar	55(18.4)	11 (14.1)	44 (3.6)	<0.01	4.28	2.11-8.67
Daño pulmonar crónico	11(0.87)	2 (3.8)	8 (0.67)	<0.01	5.92	1.54-22.79
Sibilancias previas	173 (13.6)	5 (6.4)	168 (14.1)	0.05	0.41	0.16-1.04
Prematuridad	192 (15.1)	19 (24.3)	173 (14.5)	0.02	1.89	1.14-3.26
Cardiopatías	45 (3.5)	8 (10.2)	37 (3.1)	0.05	3.57	1.60-7.95
Desnutrición	14 (1.1)	2 (2.5)	12 (1)	0.2	2.58	0.56-11.78
Genopatía	27 (2.1)	4 (5.1)	23 (1.9)	0.23	2.74	0.92-8.15
Déficit neurológico	23 (1.8)	2 (2.5)	21 (1.7)	0.62	1.46	0.33-6.38
<b>Parámetros</b>						
<b>Fracción inspirada O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>)</b>	<b>50 [30-70]</b>	<b>52 [28-100]</b>	<b>50 [30-70]</b>	0.85	0.99	0.99-1.01
FiO <sub>2</sub> < 30%	222 (18.8)	29 (39.1)	193 (17.4)	0.11	1.53	0.89-2.62
FiO <sub>2</sub> 30%-60%	608 (51.6)	14 (18.9)	594 (53.8)	<0.01	0.24	0.12-0.45
FiO <sub>2</sub> > 60%	348 (29.5)	31 (41.8)	317 (28.7)	(Ref.)		
<b>Saturación O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>)</b>	<b>97 [95-99]</b>	<b>97 [94-99]</b>	<b>97 [94-99]</b>	<b>0.03</b>	<b>0.96</b>	<b>0.92-0.99</b>
Hipoxemia (≤88 %)	63 (4.9)	8 (10.2)	55 (4.6)	0.03	2.40	1.04-5.52
Normoxemia (89-96%)	509 (40)	96 (37)	480 (40.2)	(Ref.)		
Hiperoxemia (≥97%)	699 (55)	51 (52.6)	658 (55.1)	0.90	1.03	0.63-1.68

## Suplemento 1 (continuación)

Características	n (%) o med [RIC]			P	OR	IC 95%
	Todos n= 1271	Nueva morbilidad- mortalidad n=78	No mortalidad o nueva morbilidad n=1193			
<b>Frecuencia respiratoria (rpm)</b>		50 (40-60)	50 (40-60)	0.07	1.00	0.98-1.01
Bradipnea edad (<p5)	42 (3.3)	4 (5.1)	38 (3.1)	0.38	1.59	0.54-4.65
FR normal edad	842 (66.2)	52 (66.6)	790 (66.2)	<b>(Ref.)</b>		
Taquipnea edad (>p95)	387 (30.4)	22 (28.2)	365 (30.6)	0.73	0.91	0.54-1.53
<b>Frecuencia cardiaca (lpm)</b>		158 (139-171)	153 (140-168)	0.60	1.00	0.99-1.01
Bradicardia edad (<p5)	20 (1.5)	1 (1.2)	19 (1.5)	0.83	0.80	0.1-6.11
FC normal edad	912 (71.7)	56 (71.7)	856 (71.7)	<b>(Ref.)</b>		
Taquicardia edad (>p95)	339 (26.69)	21 (26.9)	318 (26.9)	0.97	1.00	0.60-1.69
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>		194 (100-353)	204 (153-313)	0.80	1.00	0.99-1.00
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 264</b>	817 (68)	42 (56)	775 (68.8)	<b>0.02</b>	<b>0.57</b>	<b>0.35-0.92</b>
<b>Hallazgos radiológicos<sup>a</sup></b>						
Hiperinsuflación	592 (46.5)	15 (19.2)	577 (48.3)	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.25</b>	<b>0.14-0.45</b>
Condensación	248 (19.5)	21 (26.9)	227 (19.1)	0.08	1.56	0.93-2.63
Infiltrado intersticial	900 (70.8)	60 (76.9)	840 (70.4)	0.21	1.40	0.81-2.40
<b>Tipo de SRNI</b>						
Cánula convencional	473 (37.2)	33 (42.3)	440 (36.8)	<b>(Ref.)</b>		
CNAF	427 (33.6)	13 (16.7)	414 (34.7)	<b>&lt;0.01</b>	<b>0.41</b>	<b>0.21-0.80</b>
Mascara de no reinhalación	117 (9.2)	10 (12.8)	107 (8.9)	0.59	1.26	0.59-2.60
CPAP-BPAP	83 (6.5)	3 (3.8)	80 (6.7)	0.26	0.5	0.14-1.66
Ventilación mecánica	98 (7.7)	15 (19.2)	83 (6.9)	<b>&lt;0.01</b>	<b>2.40</b>	<b>1.25-4.63</b>
Otro <sup>b</sup>	73 (5.7)	4 (5.1)	69 (5.7)	0.63	0.77	0.26-2.24
<b>Puntajes ingreso</b>						
<b>Probabilidad PIM3</b>		1.07 (0.37-1.89)	0,37 (0,16-0,60)	<b>&lt;0.01</b>	<b>1.03</b>	<b>1.01-1.05</b>

Análisis bivariado.

En negrilla todos los valores estadísticamente significativos y subcategorías.

OR: Odds ratio crudo; IC: intervalo de confianza; PIM3: Índice pediátrico de mortalidad; ref: referencia.

a más de una categoría puede ser atribuido a un mismo paciente.

b Otro: mascarilla de flujo libre, carpa cefálica y mascarilla Venturi.

## Suplemento 2: Complicaciones y tratamiento de pacientes asociadas a nueva morbilidad y mortalidad

Características	n (%) o med [RIC]			p	OR	IC 95%
	Todos n= 1271	Nueva morbilidad- mortalidad n=78	No mortalidad o nueva morbilidad n=1193			
Sepsis	140 (11)	29 (37.1)	111 (9.3)	<0.01	5.76	3.50-9.50
SDRA	125 (9.8)	31 (39.7)	94 (7.8)	<0.01	7.71	4.67-12.71
<b>Terapias recibidas</b>						
Antibióticos	705 (55.4)	73 (93.5)	632 (52.9)	<0.01	12.95	5.20-32.29
Antivirales	14 (1.1)	2 (2.5)	12 (1)	0.21	2.58	0.56-11.78
Corticoides	258 (20.3)	16 (20.5)	242 (20.2)	0.96	1.01	0.57-1.78
Hemoderivados	140 (11)	26 (33.3)	114 (9.5)	<0.01	4.73	2.84-7.87
<b>Complicaciones</b>						
Alguna infección hospitalaria <sup>a</sup>	24 (1.8)	5 (6.4)	19 (1.5)	<0.01	4.23	1.53-11.65
<b>Terapias de rescate</b>						
Parálisis neuromuscular	178 (14)	34 (43.5)	144 (12.1)	<0.01	5.62	3.48-9.00
Posición prona	61 (4.8)	19 (24.3)	42 (3.5)	<0.01	8.82	4.83-16.10
Ventilación Alta frecuencia	73 (5.7)	20 (25.6)	53 (4.4)	<0.01	7.41	4.16-13.22

*Análisis bivariado.*

*En negrilla todos los valores estadísticamente significativos y subcategorías.*

*OR: Odds ratio crudo; IC: intervalo de confianza.*

*a Infección asociada a dispositivo vascular, infección asociada a sonda ureteral, neumonía nosocomial, infección de sitio quirúrgico y gastroenteritis por Clostridium difficile o rotavirus.*