



**FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN RESPIRATORIA SEVERA POR VIRUS
SINCICIAL RESPIRATORIO, ADENOVIRUS O INFLUENZA, EN MENORES DE
3 AÑOS EN UN HOSPITAL PEDIATRICO DE BOGOTÁ ENTRE SEPTIEMBRE
2017 Y MARZO DE 2018**

**MILENA VILLAMIL OSORIO
NELSON HERNANDO APONTE BARRIOS**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ
2018**



**FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN ESPIRATORIA SEVERA POR VIRUS
SINCITAL RESPIRATORIO, ADENOVIRUS O INFLUENZA, EN NIÑOS
MENORES A 3 AÑOS DE EDAD EN UN HOSPITAL PEDIATRICO DE LA
CIUDAD DE BOGOTÁ**

**FACTORES ASOCIADOS A INFECCION SEVERA POR VIRUS SINCITAL
RESPIRATORIO, ADENOVIRUS O INFLUENZA EN NIÑOS**

**Trabajo de investigación para optar al título de
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Presentado por
MILENA VILLAMIL OSORIO
NELSON HERNANDO APONTE**

**Tutor metodológico
CARLOS RODRÍGUEZ MARTÍNEZ**

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

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, 2018

La Universidad del Rosario y la Universidad CES y la fundación Hospital de la Misericordia no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

CONTENIDO

Contenido

RESUMEN.....	5
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	6
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	8
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
2. MARCO TEÓRICO.....	10
2.1 VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO.....	12
2.2 ADENOVIRUS.....	14
2.3 INFLUENZA.....	15
2.4 COINFECCION VIRAL.....	15
2.5 CONTEXTO INSTITUCIONAL.....	16
3. HIPÓTESIS.....	17
4. OBJETIVOS.....	18
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	18
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
5. METODOLOGÍA.....	19
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN.....	19
5.2 TIPO DE ESTUDIO.....	19
5.3 POBLACIÓN.....	19
5.4 DISEÑO MUESTRAL.....	20
5.4 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	20
5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	22
5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS.....	23
5.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	23
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	25
7. RESULTADOS.....	26
7.1 CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DE LA POBLACIÓN.....	26
7.2 CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA POBLACIÓN.....	27
7.3 FACTORES ASOCIADOS A SEVERIDAD.....	29
8. DISCUSIÓN.....	34
9. CONCLUSIONES.....	37

Pág.

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características sociodemográficas de la población estudiada	26
Tabla 2. Caracterización clínica de los pacientes incluidos en el estudio	27
Tabla 3. Resultados del análisis bivariado para los tres desenlaces con las variables que mostraron asociación con significancia estadística.....	30
Tabla 4. Diferencia de medianas con diferencia significativa para severidad en infección por VSR, Adenovirus, Influenza A e Influenza B.....	31
Tabla 5. Predictores independientes para Ingreso a unidad de cuidado de riesgo en pacientes con infección respiratoria por VSR, adenovirus, Influenza A y/o Influenza B.	32
Tabla 6. Predictores independientes para necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes con infección respiratoria por VSR, adenovirus, Influenza A y/o Influenza B.	32
Tabla 7. Predictores independiente para necesidad de egreso con Oxígeno domiciliario en pacientes con infección respiratoria por VSR, adenovirus, Influenza A y/o Influenza B.....	33

LISTA DE GRÁFICOS

	Pág.
Ilustración 1. Diagrama de las variables de estudio	21

RESUMEN

Introducción y Objetivos: La Infección Respiratoria Aguda Baja (IRAB) es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en menores de 3 años en el mundo, siendo los virus sus principales causantes. Son pocos los estudios que evalúan predictores de severidad en niños hospitalizados por Adenovirus, Virus Sincitial Respiratorio (VSR) o influenza en nuestro medio. Nuestro objetivo fue analizar posibles factores asociados a severidad en pacientes que presentan infección por uno o más de estos tres virus.

Métodos y Materiales: Estudio analítico de corte transversal, niños menores a 3 años de edad hospitalizados por IRAB con panel viral positivo para mínimo uno de los virus mencionados, en un período de 7 meses en un Hospital de referencia en un país de bajos y medianos ingresos. Análisis multivariado por regresión logística binaria para severidad medida por ingreso a unidad de riesgo (cuidados intensivos y/o intermedios, necesidad de ventilación mecánica invasiva y necesidad de oxígeno domiciliario).

Resultados: Se evaluaron 231 niños, 59% del sexo masculino, mediana 8 meses de edad (Rango intercuartílico: 12 meses), 74.5% (172) tenían infección por VSR, 19.2% (41) adenovirus, 13.5% (14) Influenza A. Predictores independientes de Severidad: para Ingreso a Unidad de riesgo tener al ingreso diagnóstico de neumonía OR: 2,69 (IC95% 1,18 - 6,14 $p < 0.05$) y presentar coinfección OR: 2,28 (IC95%: 1,02 - 5,06 $p < 0.05$). Para Necesidad de ventilación mecánica invasiva ser pretérmino OR: 11.75 (IC95% 2,13-64,7 $p = 0.00$), presencia de vidrio esmerilado en radiografía de tórax OR: 12,08 (IC95% 1,92 – 73,72 $p = 0.01$) y neumonía OR: 8,91 (IC 1,75 – 45,24 $p = 0.0$) . Para Necesidad de Oxígeno domiciliario tener VSR con un OR 2.51 (IC95%: 1,24-5,09 $p < 0.05$), Displasia Broncopulmonar OR: 6,57 (IC95%: 1,75-24,6 $p < 0.05$), ser menor a 3 meses de edad OR 4,8 (IC95%: 1,84-12,54 $p < 0.05$), ser menor a 6 meses de edad OR 3,49 (IC95% 1,99-6,12) $p = 0.00$. No hubo mortalidad durante la hospitalización en el grupo de niños estudiados.

Conclusiones: En nuestro grupo de niños estudiados con IRAB por VSR, adenovirus y/o influenza tener neumonía, coinfección, displasia broncopulmonar, vidrio esmerilado y/o ser menor a 6 meses de edad constituyen predictores independientes para severidad, se debe prestar especial atención a este grupo de pacientes durante su tratamiento y establecer estrategias de prevención con énfasis a esta población.

Palabras Clave: Respiratory Tract Infections; Respiratory Syncytial Viruses; Adenoviridae Infections; Influenza, Human; Respiratory Care Units; Oxygen; oxígeno; Virus Sincitiales Respiratorios; Adenoviridae; Virus de la Influenza A

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Infección Respiratoria Aguda Baja (IRAB) es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en menores de 5 años en el mundo, (1) siendo los virus los principales causantes de IRAB en niños.

En América, el 14% de las muertes en niños ocurren por IRAB, en Europa el 11% y en África la cifra es mucho mayor alcanzando el 24% (2) por lo que este es un problema mundial.

El Virus Sincitial Respiratorio (VSR), Adenovirus, Influenza A, Influenza B son causas importantes de IRAB en el mundo (3) no solo como causa de compromiso de la vía aérea sino por llevar a compromiso neumónico (4). La infección puede presentarse con diferentes espectros de severidad, llevando a una importante carga socioeconómica por lo que es fundamental reconocer tempranamente los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar complicaciones.

Se ha estudiado especialmente la infección por VSR, encontrando que se asocia frecuentemente a mortalidad, en el 2010 se estimó para un período de 10 años se 66000 a 199000 muertes en menores a 5 años de edad por su causa, 99% de los niños eran de países en vías de desarrollo (5), se ha descrito en los estudios que los niños que han fallecido el 33% de los presentaban comorbilidades y una mediana de edad de 5 meses (6). Es una causa común de hospitalización en niños menores de 5 años de edad con cifras aun mas elevadas para niños menores a 1 año y 6 meses de edad (7), se ha documentado el impacto en la salud a corto y largo termino, el costo por visitas a médico general y especializado, visitas a urgencias, hospitalizaciones, ingresos a unidad de cuidado intensivo, diagnóstico y tratamiento, costos directos e indirectos, impacto en la calidad de vida y el costo de desarrollar intervenciones sociales para luchar contra el virus; en Estados Unidos se estima el costo de hospitalización por niño menor a 5 años de edad con el virus es de 4584 dólares (8). Contamos con estudios de VSR en Colombia por regiones, no contamos con igual información para la infección por Adenovirus e Influenza a nivel mundial ni nacional, por lo que es muy útil ampliar nuestros conocimientos en esta área.

Se han explorado factores de riesgo para infección severa, en la literatura se propone para VSR: “edad temprana”, antecedente de nacimiento prematuro, tener antecedente de enfermedad respiratoria, o de enfermedad cardiaca, tener cáncer concomitante, pertenecer a un bajo estrato socioeconómico, exposición pasiva a humo de cigarrillo y la presencia de coinfecciones virales, los estudios en países de bajos y medianos ingresos son escasos (9) siendo estos los que tienen mayor carga por enfermedad viral y se ha documentado como la exposición medioambiental altera la respuesta individual a los virus, por lo que tener datos locales permite mejorar la atención de nuestros pacientes (10)

1.2 JUSTIFICACIÓN

La infección respiratoria aguda en niños es muy frecuente, encontrándose como agentes comunes el VSR, Adenovirus, Influenza A e Influenza B entre los virus estudiados en Colombia.

La información disponible acerca de su epidemiología en nuestro medio corresponde a algunas regiones y solo algunos aportan información sobre factores de riesgo (9), (11), (3), adquirir conocimiento en esta área es muy importante para planificar o realizar intervenciones preventivas y/o terapéuticas y acercarnos a la meta propuesta por la Organización Mundial de las Naciones Unidas (ONU) de reducir en 2/3 la mortalidad de los menores de 5 años de edad; para el 2016 en Colombia la mortalidad por causa respiratoria fue del 15.8% en niños de 1 a 4 años de edad (12), siendo fundamental disminuir la mortalidad para alcanzar salud y bienestar, uno de los objetivos para el desarrollo sostenible también planteados por la ONU (13).

Puede aislarse uno o más virus en un paciente con IRAB, es controversial cuál de ellos es más severo y cuáles son sus secuelas a corto y largo plazo, así como si las infecciones virales mixtas causan enfermedad más severa que la producida por un virus único. Por ser la Fundación Hospital de la Misericordia una institución de alta complejidad y un sitio de referencia a nivel nacional presta atención a pacientes con infección respiratoria severa y se han desarrollado estudios en los que se busca predecir severidad en niños con infección por VSR (11) y por VSR y/o Adenovirus (3) medida como ingreso a unidad de cuidado intensivo sin estudiar pacientes con infección por Influenza A e Influenza B.

Nuestro estudio ha sido diseñado con el objetivo de analizar los factores que se asocian a severidad en la infección por VSR, adenovirus o influenza y la coinfección entre estos, además de ingreso a unidad de riesgo evalúa severidad por necesidad de intubación orotraqueal y necesidad de oxígeno suplementario siendo este último muy utilizado en niños menores a 3 años y aumentando los costos de atención de los niños. Conocer los factores asociados a severidad es útil para aplicar esta información en la creación de estrategias preventivas a nivel institucional, regional y posiblemente a nivel nacional a partir de nuestra experiencia; además, entender el probable comportamiento de los pacientes infectados permite optimizar su atención en urgencias y ofrecer hospitalización oportuna con monitorización mas frecuente y así detectar y manejar mas tempranamente complicaciones (11).

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo que influyen en la severidad en los niños menores a 3 años infectados por Virus sincitial respiratorio, adenovirus, influenza A y/o Influenza B y de qué manera se relacionan?

2. MARCO TEÓRICO

La infección viral respiratoria aguda es una causa importante de morbimortalidad especialmente en niños menores a 5 años de edad en todo el mundo (1); la presentación clínica de la enfermedad es variable desde leve a severa, por lo que se ha evaluado este grupo de pacientes buscando factores que permitan predecir infección de curso severo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), informó que en el 2002 hubo 3.88 millones de muertes por IRAB, 1.73 millones (44.5%) en menores de 5 años, siendo un problema tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.

Se estima que en Estados Unidos la tasa de hospitalización por bronquiolitis en niños menores a un año es de 31.2 por 1000 y que la enfermedad afecta aproximadamente a 91000 niños por año. Aunque no existe un claro consenso en que es severidad en infección respiratoria aguda los criterios mas aceptados son la tasa de ingreso a unidad de cuidado intensivo, la duración de la hospitalización, necesidad de oxígeno suplementario y necesidad de ventilación mecánica invasiva (9).

Al igual que lo reportado en la literatura mundial, en Colombia, el virus que más causa infección respiratoria de vía aérea inferior es el VSR, los datos de incidencia y prevalencia en nuestra población son variables reportandose cifras para infección en general y/o por microorganismos:

En 1976 se publica un estudio de la etiología de la infección respiratoria en niños en Cali con 180 niños con enfermedad respiratoria aguda encontrando en su orden sarampión, influenza, parainfluenza y adenovirus (14). Posteriormente en 1983 se evaluo la infección del tracto respiratorio en 2 años en Cali encontrando en un periodo de 25 meses desde febrero 1977 se evaluaron 1229 pacientes con 9% de pacientes con VSR, adenovirus 6.8%, parainfluenza 2.1% e influenza 1.3% (15). A partir del 2000 ha sido mas facil obtener aislamientos virales, pero aun se continua aislando un número limitado de virus y teniendo una importante proporción de pacientes sin etiología.

En el año 2007 se publica un estudio realizado en el Hospital Militar Central, en el que se evalúa la frecuencia de presentación de virus en pacientes con infección respiratoria aguda, evalúan 139 niños atendidos en el 2000 a 2001, encontrando el 40% de las muestras positivas para alguno de los virus evaluados, Influenza 5%, Adenovirus 3%, coincidiendo con la literatura mundial (16) Para el 2013 en niños

menores a 2 años de edad la prevalencia de VSR fue de 42.6% y de Adenovirus 18.2% en una población atendida en la Unidad pediátrica de los Andes (17).

En el 2014 se publica un estudio de caracterización epidemiológica de la IRA grave y circulación viral en Boyacá en julio del 2012 a julio 2013 con una muestra de 530 pacientes encontrando muestra positiva para virus en el 6.8% de los casos, para VSR el 5.1% y para Influenza A y B el 1% (18).

Respecto a la presencia de infección por virus específica el virus más estudiado es el VSR, los siguientes son estudios realizados específicamente para este: En 1996 se publica un estudio realizado en Medellín de abril 1994 a abril 1995 con 103 niños menores a 12 meses de edad con infección respiratoria aguda aislándose VSR en el 41.7% de los pacientes, la mayoría tenían diagnóstico de neumonía o bronquiolitis y el estudio permitió reconocer la etiología viral de la infección permitiendo un manejo adecuado sin antibiótico (19).

En el 2013 se publica un estudio de VSR como causa de hospitalización en niños menores a 1 año de edad, incluyendo 717 pacientes de 6 ciudades en Colombia, encontrando prevalencia del 30% (20).

Para el 2015 se publica una colaboración internacional entre Australia, Brasil, Colombia, Costa Rica, México y Filipinas. La incidencia de VSR en infección respiratoria inferior de niños de 6 meses a 10 años de edad fue 7.0 (6.3-7.7), similar a la de Costa Rica, México y Tailandia (21).

En el 2018 se publicó un estudio de prevalencia del VSR donde se revisan 36 publicaciones previas relacionadas con el tema realizadas en Colombia refiriendo prevalencia variable de 7 a 41% pero siendo el principal agente responsable de IRA en menores de 5 años de edad en nuestro país y resaltando la necesidad de generar investigación para el desarrollo de una vacuna contra este virus (22).

Como se mencionó previamente, las manifestaciones de la infección viral pueden variar de enfermedad con síntomas mínimos a severos, los nuevos estudios apuntan a evaluar si la respuesta a la infección viral está posiblemente influenciada por polimorfismo genético unido a la regulación de la respuesta inflamatoria; se ha planteado variantes genéticas en la IL8 e IL17 como causa de infección severa, pero se requieren más estudios para establecer la asociación de este polimorfismo con poblaciones con bajos ingresos (23), en estas poblaciones muchos pacientes fallecen fuera de las instituciones superando los que fallecen en los hospitales lo que obstaculiza tener una clara comprensión de las causas de muerte, se estima que solo el 4% de los niños que murieron en el 2008 en todo el mundo tuvieron una causa de muerte certificada por médicos y en ocasiones solo se obtiene información de la causa de muerte con entrevistas estandarizadas realizadas semanas a meses después del evento fatal (24).

En Colombia los estudios de factores de asociados a severidad son escasos y aun no se han evaluado polimorfismos genéticos.

El estudio mas antiguo que encontramos en la literatura y que relaciona factores de riesgo es del año 1990, en este se siguen 340 niños desde su nacimiento para detectar casos de infección aguda del tracto respiratorio mediante visitas domiciliarias con incidencia de IRA de 6.6 casos por niño-año riesgo y para la via aerea inferior 1.7 casos por niño-año en riesgo y se encontró que el hacinamiento en el hogar se asociaba a mayor incidencia de infección del tracto respiratorio inferior y el VSR fue el virus mas frecuentemente aislado mientras el *S. Aureus* la bacteria mas encontrada (25)

2.1 VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO

El Virus Sincitial Respiratorio (VSR) es uno de los virus que más han sido estudiados, observando el comportamiento de la infección en los niños y sugiriendo factores de riesgo para severidad, incluso diseñando modelos de predicción de severidad, sin embargo estos no son generalizables a todas las poblaciones. En Taiwan, entre 2004 y 2007 se estudió un grupo de niños encontrando como factores de riesgo para ingreso a unidad de cuidado Intensivo, la edad a la presentación de la infección, prematuridad, parálisis cerebral y enfermedad congénita cardíaca (26)

En nuestro país se publicó en el 2014 un estudio similar encontrando como factores de riesgo para severidad medida como ingreso a unidad de cuidado intensivo para niños menores a 3 años de edad tener menos de 6 meses de edad en el momento de la infección, prematuridad, enfermedad congénita cardíaca, infección mixta por Adenovirus y VSR y para mortalidad se encontró cáncer como predictor, (11) esto concuerda con hallazgos de otros estudios, como el estudio publicado en el 2002 de Alaska, en el que se refiere los niños menores a 6 meses de edad tuvieron un riesgo relativo (RR) de 6.8 con un intervalo de confianza del 95% entre 3.1 y 17. (27) , sin embargo no solo se ha asociado la edad cronológica en el momento de la infección, también el peso al nacer. (28)

Respecto al cáncer como predictor de mortalidad, se ha descrito previamente que los pacientes con inmunocompromiso y linfopenia tienen más riesgo de infección severa y no se ha asociado la neutropenia a este riesgo (11). Este grupo de pacientes requieren especial atención para desarrollar estrategias de prevención.

Entre la enfermedad cardíaca se considera mayor riesgo si presenta cardiomiopatía, enfermedad cardíaca significativa y si además presenta Síndrome Down (29). Además se han encontrado otros factores de riesgo como sexo masculino, bajo peso, carga viral mas alta al tercer día de la enfermedad (30)

En el 2017 se publica una revisión sistemática con meta análisis en la que se evalúa hospitalización y muerte asociada a VSR, se incluyeron 55 estudios de 32 países. Se estimó hospitalización global por 1000 niños por año con IC de 95% de 4.37(2.98 – 6.42) en niños menores a 5 años de edad, 19 (15.04 – 24.48) en menores a 1 año, 20.01 (9.65 – 41.31) en niños menores a 6 meses y 63.85 (37.52 – 109.70) entre niños prematuros menores a 1 año. La mortalidad se estimó por 1000 niños con IC 95% 6.21 (2-64 – 13.73) entre niños menores a 5 años de edad, 6.6 (1.85 – 16.93) para niños menores a 1 año y 1.04 (0.17 – 12.06) entre niños menores a 1 año (7). Se concluyó que presenta mayor morbilidad asociada a VSR pacientes menores a 1 año de edad pero especialmente niños con antecedente de nacimiento prematuro, demostrando que la edad gestacional es un determinante muy importante en el pronóstico de estos pacientes. En Argentina se evidenció que si bien en países desarrollados la mortalidad, como ya se ha mencionado previamente, se relaciona especialmente con prematuridad y enfermedad cardiopulmonar, en países en vías de desarrollo los pacientes nacidos a término también pueden tener mal pronóstico, encontrando que frecuentemente este grupo de niños presentan sepsis bacteriana con OR de 17.03 IC 95% 13.4 – 21.16 para falla respiratoria, 119.39 IC 95% 50.98 – 273.34 para muerte y neumotorax con OR 17.15 con IC 95% 13.07 - 21.01 para falla respiratoria y 65.49 IC 28.90 – 139.17 para muerte (31)

En la evaluación fisiopatológica de la enfermedad se ha evidenciado diferentes espectros de severidad entre subgrupos, por lo que se ha propuesto que variaciones genéticas del huésped pueden intervenir en la presentación clínica, como alteraciones entre las proteínas del surfactante y el gen A2(SPA2) se asocian a severidad en pacientes infectados, mutaciones en la proteína TLR4 la cual reconoce la proteína F viral y forma parte de los mecanismos de defensa contra el virus. El VSR tiene varios mecanismos citopáticos, formando complejos inmunes y exagerando la respuesta de las células Th2. (30)

Modelos en ratones infectados con VSR con mediciones de parámetros al día 1 y 5 de la infección se han usado para estudios de asociación genómica (GWA por sus siglas en inglés) para identificar loci de un carácter cuantitativo (QTL por sus siglas en inglés) y genes candidatos que generan mayor susceptibilidad. Los GWA identificaron QTL para los fenotipos de la enfermedad por VSR y el receptor de la inmunidad innata Marco fue un gen de susceptibilidad candidato, cuando se eliminó de manera selectiva empeoró la enfermedad por VSR en el modelo murino. Se caracterizó un promotor Marco tipo polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) que causó la pérdida de la expresión génica, aumento de la respuesta celular in vitro de la infección por VSR, y asociado con un mayor riesgo de gravedad para la enfermedad en dos poblaciones independientes de niños afectados con VSR (32).

La protección contra VSR esta indicada en pacientes de alto riesgo pero es menos claro el beneficio para otros grupos de pacientes como los nacidos entre 33 y 35 semanas que no presentan displasia broncopulmonar ni cardiopatía, este grupo es de especial interés. El palivizumab es el unico producto actualmente autorizado para profilaxis con VSR, entre las indicaciones a nivel mundial se encuentra paciente pretermino, con Displasia broncopulmonar, enfermedad cardíaca con compromiso hemodinámico (33).

Debido a que las vacunas contra el VSR aun no estan aprobadas para el uso clínico, se ha considerado que los estudios genéticos de polimorfismos podrían diagnosticar individuos que estan en riesgo de enfermedad severa por VSR y estrategias de prevención de enfermedades (por ejemplo, anticuerpos contra VSR) sin embargo estos tampoco estan disponibles (32) y continua siendo importante conocer perfiles clínicos de riesgo.

2.2 ADENOVIRUS

El Adenovirus es un virus que tipicamente causa infección en el tracto respiratorio inferior, tracto gastrointestinal o conjuntiva, de manera menos frecuente causa cistitis, hepatitis, colitis hemorrágica, pancreatitis, nefritis o meningoencefalitis. Causa infección especialmente en niños pequeños debido a que la inmunidad humoral en ellos esta en desarrollo. (34)

Mas de 50 serotipos han sido identificados, presentando diferentes tropismos para los tejidos, esto correlaciona el serotipo con el tipo de infección. En Taiwan se evaluaron los pacientes con Adenovirus y encontraron que los pacientes que requirieron consulta al Hospital tenían las cepas HAdV-B, C y E (35), en otro estudio realizado en la India entre 2011 a 2013 se realizo serotipificación basado en secuenciación genética encontrando que los serotipos mas frecuentes eran HAdV-3 y HAdV-2, siendo la infección respiratoria la manifestación más común de estas dos cepas siguiendo en frecuencia HAdV-7 que causa principalmente conjuntivitis y HAdV-1 que causa encefalitis, mostrando predominio de cepas de compromiso respiratorio (36).

En la patogenesis de la infección respiratoria por adenovirus se ha evaluado la función de los linfocitos T CD8, encontrando que su deficiencia retrasa el aclaramiento viral en modelos de ratones, aunque no tiene efecto sobre la replicación viral, la producción de proteínas, IFN-gamma, TNF alfa e IL10 fue menor en este grupo de pacientes. (37)

El Adenovirus puede causar infección severa, pero, además puede dejar importantes secuelas a los pacientes quienes padecen infección por este agente, por lo que existe un interés especial en predecir cuales pacientes van a desarrollar bronquiolitis obliterante, se ha encontrado que el tener historia clínica típica, hallazgos en Tomografía axial computarizada del tórax de mosaico de atenuación de la perfusión e infección por Adenovirus tienen diagnóstico de Bronquiolitis obliterante con una Sensibilidad del 67% y Especificidad el 100% .

2.3 INFLUENZA

El virus de la influenza es otro de los virus que mas afecta la población pediátrica, encontrando como factores de riesgo para requerir soporte con ventilación mecánica (38) la presencia de enfermedad crónica y coinfección de otros virus.

Niños sanos y crónicamente enfermos pueden sufrir complicaciones secundarias a la infección viral por sí misma o a infección bacteriana secundaria, pero además se describe mayor riesgo en los niños con enfermedad neurológica y neuromuscular. Los niños que pertenecen a los grupos de alto riesgo para presentar complicaciones deben ser tratados con inhibidores de la neuroaminidasa. Se considera que la vacuna contra la influenza es bien tolerada y efectiva. (39)

2.4 COINFECCION VIRAL

En el año 2013 se publica un estudio desarrollado en Colombia en la Fundación Hospital de la Misericordia en el que se evalúa factores de riesgo para infección severa en pacientes menores a 3 años de edad, que presentaron infección por VSR o Adenovirus o VSR y Adenovirus, Del total de pacientes, 1248 (93.3%) requirieron uso de oxígeno suplementario, 73 (5.5%) intubación orotraqueal, 34 (32.4%) recibieron antibióticos, y 589 (44%) oxígeno domiciliario. Presentaron enfermedad severa 336 (25.1%) pacientes que ingresaron a la UCIP o a cuidados intermedios

Para enfermedad severa, este mismo estudio refiere riesgo de severidad asociado a los siguientes factores: edad menor a 6 meses en el momento de la infección IRR 1.92, IC: 95% 1.59 – 2.32, $p < 0.001$, historia de enfermedad pulmonar previa IRR: 1.84, 95% IC: 1.33-2.54, $p: 0.002$, tener una muestra de aspirado nasofaríngeo en un período de 3 meses diferente a marzo – mayo IRR: 1.21, 95% IC: 1.00 – 1.47, $p:$

0.043 y una infección mixta con VSR y adenovirus IRR: 1.79, 95% IC: 1.34 – 2.39, $p < 0.001$

Se asocio a mortalidad tener como comorbilidad cancer con IRR: 25.87, 95% IC: 6.05 – 110.59 $p < 0.001$ (3).

En el 2013 en Bogotá se presenta un estudio en Bogotá en el que la coinfección por VSR e Influenza cursan con un mayor porcentaje de ingreso a Unidad de Cuidados intensivos 4.3 a 45.5% $p = 0.01$ y una mayor estancia hospitalaria en comparación con los casos seropositivos para diferentes tipos de Influenza (40).

En el 2015 se presenta un estudio adicional tomado de la cohorte de la Fundación Hospital de la Misericordia, en este se analiza predictores para infección respiratoria mixta por Adenovirus y VSR encontrando relación para: la edad menor a 6 meses OR: 1.74; IC: 95%, 1.05 – 2.89, $p: 0.030$ y encontrarse en estado de desnutrición OR: 9.92, 95% IC: 1.01 – 100.9 $p: 0.049$, en este estudio no se evaluaron predictores según severidad (3).

2.5 CONTEXTO INSTITUCIONAL

Colombia es un país clasificado por el Banco Mundial como de ingreso medio alto, sin embargo tiene un alto nivel de pobreza y desigualdad, con indicadores que nos acercan a países de bajos ingresos. Nuestro país tiene una alta tasa de mortalidad infantil por causa respiratoria en niños menores a 5 años de edad, en el 2014 fue de 11.3 por 1000 nacidos vivos, siendo mayor a los países como Estados Unidos, Canadá, Rusia donde es menor a 10 por 1000 nacidos vivos (12).

La Fundación hospital de la Misericordia esta ubicada en Bogotá, ciudad capital de Colombia, ubicada a 2650 metros sobre el nivel del mar, es el Hospital pediátrico mas importante del país, tiene alrededor de 380 camas, con 26 de unidad de cuidado intensivo, 11 de unidad de cuidado intensivo neonatal y 31 de cuidados intermedios. En la institución se atienden aproximadamente 18000 pacientes al mes y cuenta con 32 especialidades, por lo que es un centro de referencia a nivel nacional. En nuestra institución como ya se ha mencionado previamente se han desarrollado estudios importantes de factores de riesgo para infección viral por VSR, Adenovirus y para coinfección por VSR y Adenovirus (11) (3).

3. HIPÓTESIS

Ho:

Existen factores definidos asociados a infección respiratoria severa en niños con VSR, Adenovirus o Influenza

Ha:

No existen factores definidos asociados a infección respiratoria severa en niños con VSR, Adenovirus o Influenza

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar posibles factores asociados a severidad en pacientes que presentan infección por adenovirus, virus sincitial respiratorio o influenza y que se hospitalizan en la Fundación Hospital de la Misericordia entre los meses septiembre 2017 a marzo 2018

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar variables sociodemográficas de la población en estudio
- Caracterizar variables clínicas de la población en estudio
- Identificar factores asociados a severidad en este grupo de pacientes
- Estimar la asociación ajustada entre infección respiratoria severa y las variables sociodemográficas y clínicas en la población de estudio.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

El enfoque de esta investigación es cuantitativo debido al tratamiento estadístico que se hace sobre las variables de interés.

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio analítico de corte trasversal

5.3 POBLACIÓN

Pacientes atendidos en el Hospital de la Misericordia, en un período de 7 meses del 1 de septiembre del 2017 al 31 de marzo del 2018, 213 niños menores a 3 años de edad, a los que se les realizó panel viral en esputo por inmunofluorescencia indirecta para tipificar la infección buscando VSR, Adenovirus, Influenza A e Influenza B

5.3.1 Criterios de inclusión y exclusión

5.3.1.1 Criterios de inclusión

Pacientes de 0 a 36 meses de edad, hospitalizados en la Fundación Hospital de la Misericordia por infección respiratoria aguda con estudio positivo para VSR, adenovirus, Influenza A y/o Influenza B por inmunofluorescencia

5.3.1.2 Criterios de exclusión

Pacientes con egreso antes de contactar con el cuidador
Pacientes quienes padres no autorizan participación en el estudio

Pacientes con panel viral positivo despues de 15 dias de estancia en el hospital o quienes llevaban 5 dias o más en unidad de cuidado intensivo cuando se aislo el virus.

5.4 DISEÑO MUESTRAL

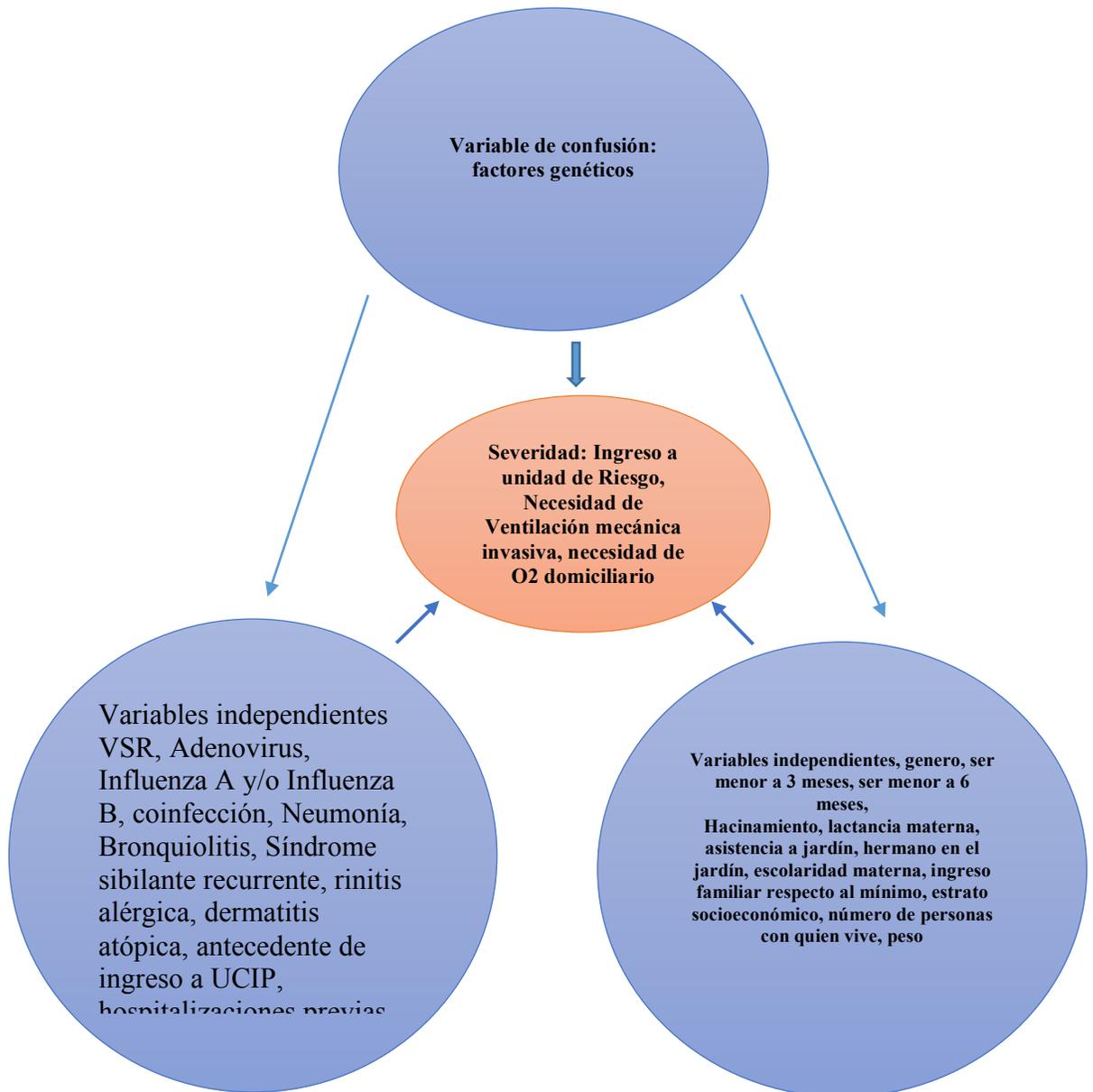
Muestreo no probabilistico, secuencial, por conveniencia

5.4 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.5.1 Diagrama de variables Ver ilustración 1.

5.5.2 Tabla de variables Ver anexo 1.

Ilustración 1. Diagrama de las variables de estudio



Severidad fue medida como tres desenlaces independientes
Ingreso a Unidad de riesgo: Ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo y/o Intermedio
Necesidad de Ventilación mecánica invasiva
Necesidad de Oxígeno domiciliario al egreso

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

5.6.1 Fuentes de información

Del registro llevado en el laboratorio clínico del Hospital de todos los paneles virales realizados se tomo el dato de los pacientes que tenían panel viral positivo para VSR, Adenovirus, Influenza A y/o Influenza B. Se evaluó las historias clínicas de los pacientes que cumplían criterios de inclusión y que no tenían de exclusión, se verifico en que lugar del hospital se encontraban y se invito al padre y/o madre a participar en el estudio, de aceptar se firmo el consentimiento informado y se incluyeron en el estudio

Primaria: se pregunto al responsable del niño los datos sobre tiempo de lactancia materna total, con cuantas personas vive, asistencia o no al jardín, si tiene hermanos que asistan al jardín, ingreso familiar menor, igual o mayor que el mínimo, estrato socioeconómico, escolaridad materna, exposición a humo de cigarrillo pre y/o postnatal, diagnostico medico previo en el niño de dermatitis atopica y/o rinitis alérgica, antecedente familiar de atopia en padres considerando atopia como padre o madre con rinitis alergica, dermatitis atopica, y/o asma.

Secundaria: se reviso en la historia clinica el antecedente de hospitalizaciones previas, ingresos a unidad de cuidado intensivos, antecedentes patológicos, datos de actual hospitalización: diagnóstico clinico, diagnóstico o no de coinfección, presencia o ausencia de fiebre, valor de glóbulos blancos, plaquetas, neutrofilos, proteina C reactiva (PCR), hemocultivos, días de hospitalización, días de estancia en unidad de cuidado intensivo, días de estancia unidad de cuidado intermedio, días de oxígeno suplementario durante hospitalización, hallazgos en radiografía de tórax, tomografía de tórax, egreso o no con oxígeno domiciliario.

5.6.2 Instrumento de recolección de información

La información obtenida de cada niño y que correspondía a cada una de las variables se llevo en una tabla de excel.

5.6.3 Proceso de obtención de la información

A diario se asistio al laboratorio clínico de la institución donde se reviso los registros de panel viral respiratorio realizado en la institución, se tomó el número de las historias clínicas de los pacientes que fueron positivos para uno o mas de los siguientes virus: Virus Sincitial Respiratorio, Adenovirus, Influenza A, Influenza B,

Posterior se reviso en el sistema con el documento de Identidad del paciente en cada historia el rango de edad y si aun se encontraba hospitalizado, si el niño era menor a 3 años de edad se busco a papá o mamá del paciente en su sitio de hospitalización.

Se explico a padre o madre el estudio y se firmo consentimiento informado de aceptación o rechazo para participar en el estudio.

Se verifico datos de antecedentes en historia clínica y se completo la historia clínica con el familiar.

Se tomo datos de la historia clínica y del interrogatorio, se llenaron en un formato en excel.

5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Contamos con historias clínicas digitalizadas y las variables se recogieron por datos de historia clínica e interrogatorio al padre o madre del paciente

Sesgo de selección: Se considera que la probabilidad de sesgo de selección es mínima dado que el tamaño de la muestra es superior al necesario para descartar la hipótesis nula

Sesgo de información: Se evaluó la coherencia de la información entre lo aportado por los padres y lo reportado en la historia clínica por los tratantes y se priorizo la obtenida para nuestro trabajo dado que se explico claramente que no compromete el proceso de atención del niño y se desarrollo en un marco de confianza, se busco momentos de menor tensión, permitiendo la libre expresión del cuidador. Si era muy dificil obtener el dato o la calidad de la información baja se dejo el dato como perdido.

5.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

La información se recogió por los investigadores principales Milena Villamil y Nelson Aponte

Se llevo en una tabla de Excel® y se procesó en el programa estadístico SPSS ® V24 licencia de la Universidad del Rosario.

Se realizó descripción de características sociodemográficas de la población a estudio.

Las variables cualitativas fueron presentadas en tablas que incluyeron distribución de frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas se reportaron con medidas de tendencia central y dispersión. Se aplicaron pruebas de normalidad (Kolmogorov

–Smirnov / Shapiro Wilk), si seguía distribución normal se reportó con la desviación estandar, de lo contrario se reportó con la mediana y RIC (rango intercuartilico).

Las variables sociodemográficas descritas fueron: edad, sexo, nivel de escolaridad materna, con cuantas personas vive, asistencia a jardín, convive con hermanos que asisten al jardín, ingreso familiar menor, igual o mayor que el mínimo, hacinamiento,

Las variables clínicas fueron: diagnóstico respiratorio durante la hospitalización (bronquiolitis, síndrome sibilante recurrente, bronconeumonía, neumonía, crup, infección por adenovirus), panel viral positivo para 1 o más virus (virus sincitial respiratorio, adenovirus, influenza A, influenza B), comorbilidades específicamente antecedente de displasia broncopulmonar, nacimiento prematuro, dermatitis atópica, síndrome sibilante recurrente, enfermedad neurológica, cardiopatía.

Antecedente de atopia en padres considerando atopia como padre o madre con rinitis alérgica, dermatitis atópica y/o asma (dato aportado por el cuidador acorde a diagnóstico hecho por un médico)

Coinfección viral y/o bacteriana, aislamiento en hemocultivos, presencia o ausencia de fiebre, valor de glóbulos blancos, plaquetas, neutrófilos, proteína C reactiva, hemocultivos, días de hospitalización, días de estancia en unidad de cuidado intensivo, unidad de cuidado intermedio, días de oxígeno suplementario, hallazgos en radiografía de tórax al ingreso, desarrollo de neumotórax durante la hospitalización.

Se realizó análisis bivariado para estimar la asociación entre los tres desenlaces de severidad: ingreso a unidad de riesgo, necesidad de ventilación mecánica, egreso con oxígeno domiciliario y todas las variables.

En el caso de las variables cuantitativas, se realizaron pruebas de normalidad y posterior comparación de medias con T student para variables independientes si seguía distribución normal y medianas empleando la prueba U de Mann Whitney en caso de distribución no normal. Para distinguir si existieron diferencias significativas en las variables cualitativas entre los grupos de pacientes severos y no severos se realizó un análisis bivariado utilizando la prueba de chi cuadrado de independencia y se calculó la medida de fuerza de asociación en este caso la razón de prevalencia (RP) seguida por sus intervalos de confianza.

Se realizó el análisis multivariado teniendo en cuenta las variables con las cuales se encontraron asociaciones estadísticamente significativas, y además aquellas que se consideraron de importancia clínica en relación con la severidad. Se tuvo en cuenta el criterio de Hosmer y Lemeshow, según el cual las variables independientes con valor $p < 0,25$ fueron candidatas para explicar la severidad en la población estudiada. Dicho análisis se procesó en el método hacia adelante (Wald) de SPSS de inclusión de variables en el modelo de regresión logística.

Se incluyó la tabla resumen del modelo de regresión logística binaria con las variables predictoras de severidad (modelo regresión logística binaria explicativo)

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación se considera con riesgo mínimo según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud dado que no se realizará intervención, no se expone a los pacientes a mayor riesgo ya que solo se analizará la información obtenida durante la atención incluyendo datos de la historia clínica previa autorización de la institución e interrogatorio al cuidador posterior a diligenciar consentimiento informado para participar en la investigación (Ver anexo 2); se garantiza la confidencialidad de los datos personales, la información obtenida es de carácter privado y los historiales fueron de-identificados, respetando así el secreto médico y cumpliendo lo dictaminado en el artículo 8 de la resolución

Se solicitó autorización por el comité de ética de la Fundación Hospital de la Misericordia para la realización del estudio obteniendo respuesta de aprobación (Ver anexo 3).

7. RESULTADOS

7.1 CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRAFICA DE LA POBLACIÓN

Se incluyeron 231 niños, 59% del sexo masculino, el 50% de los niños tenían edades entre 4 y 16 meses.

En la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población estudiada

Variable	n (231)	Porcentaje
Sexo		
Hombre	137	59.0
Hacinamiento		
Si	25	10.8
Lactancia materna a la edad de la hospitalización		
Si	181	79.0
Lactancia materna mínimo 6 meses		
Si	108	47.2
Asiste al jardín		
Si	54	24.2
Mínimo 1 Hermano asiste al jardín		
Si	57	24.7
Escolaridad materna		
Nivel básico	145	62.8
Nivel superior	86	37.2
Ingreso familiar respecto a salario mínimo mensual		
Menor	36	16.3
Igual	72	32.6
Mayor	113	51.1
Estrato socioeconómico		
1	66	29.5
2	113	50.4
3	45	20.1

Exposición a humo previamente Si	60	26
Exposición a humo de cigarrillo actualmente Si	25	10.8
Edad en meses*	8 ± 12 [1-35]	
Número de personas con quien vive*	3 ± 1 [1 - 9]	
Peso en Kg**	8.06± 2.57	

* Me±RIQ [min-max]: Mediana ± Rango Inter cuartílico [mínimo-máximo]

** X± SD [mín-max]: Media ± Desviación estándar

7.2 CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA POBLACIÓN

Los pacientes incluidos en el estudio presentaron con mayor frecuencia bronquiolitis, más de la mitad de los niños cursaron con fiebre y la comorbilidad mas frecuentemente documentada fue la enfermedad cardíaca

No se presento muertes en los niños incluidos en el estudio durante el período de estudio, la caracterización clínica se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Caracterización clínica de los pacientes incluidos en el estudio

	n	Porcentaje
Diagnóstico		
Bronquiolitis	136	59.3
Síndrome sibilante recurrente	66	28.6
Neumonía	44	19.0
Infección por adenovirus	7	12.1
Bronconeumonía	3	1.3
Crup	1	0.4
Aislamiento viral		
Virus Sincitial respiratorio	172	74.5
Adenovirus	41	25.5
Influenza A	31	17.7
Influenza B	1	82.3
VSR + Influenza A	7	3.0
VSR + Adenovirus	5	2.2
Adenovirus + Influenza A	1	0.4

Comorbilidad		
Hematológica	2	0.9
Cardíaca	11	5.1
Neurológica	9	3.9
Fiebre		
Si	54	24.2
Displasia Broncopulmonar		
Si	17	7.4
Coinfección bacteriana		
Si	58	25.1
Radiografía de tórax		
Consolidación	38	22.1
Opacidad	65	38.5
Atelectasia	86	50.9
Hiperinsuflación	78	46.2
Neumotórax	0	0
Engrosamiento bronquial	75	44.4
Vidrio esmerilado	11	4.8
Neumomediastino	1	0.6
Uso de Oxígeno domiciliario previo al ingreso		
Si	108	46.8
Diagnóstico de Rinitis alérgica		
Si	4	24.7
Diagnóstico de Dermatitis atópica		
Si	19	8.2
Antecedente familiar de atopia	57	24.7
Días de Síntomas previos*	3 ± 3 [1-30]	
Días de hospitalización*	7 ± 5 [1 - 58]	
Proteína C Reactiva*	24.65 ± 57.90 [0.20 – 268.60]	
Glóbulos blancos*	10900 ± 7770 [3111 - 40660]	
Polimorfo nucleares*	4730 ± 5440 [410 - 27540]	
Plaquetas en cel/mm3**	8.06± 2.57	

* Me±RIQ [min-max]: Mediana ± Rango Inter cuartílico [mínimo-máximo]

** X± SD [mín-max]: Media ± Desviación estándar

7.3 FACTORES ASOCIADOS A SEVERIDAD

Se evaluó severidad con tres desenlaces:

Ingreso a Unidad de riesgo (Ingreso a Unidad de cuidados intensivos (UCIP) y/o intermedios)

Necesidad de ventilación mecánica invasiva

Uso de oxígeno suplementario

Se encontró que el 16.9% de los niños ingresaron a unidad de riesgo, el 3.9% requirió ventilación mecánica invasiva, el 46.8% de los pacientes requirió oxígeno suplementario.

Se realizó un análisis bivariado con cada uno de estos desenlaces y las variables: género, edad, agente viral aislado, coinfección bacteriana y/o viral, coinfección VSR influenza, VSR adenovirus y Adenovirus influenza. Cursar con bronquiolitis, síndrome sibilante, neumonía, bronconeumonía, crup o infección por adenovirus, uso de oxígeno suplementario previo al ingreso.

Presentar durante la infección actual fiebre, la media de glóbulos blancos, plaquetas, proteína C reactiva, hallazgos en radiografía de tórax, antecedente de nacimiento pretermino, displasia broncopulmonar, enfermedad neurológica, enfermedad cardíaca o enfermedad oncológica, además de exposición a humo de cigarrillo previo o actual, recibir lactancia materna adecuada, escolaridad materna, hacinamiento, asistencia al jardín, vivir con un hermano que asiste al jardín.

Los resultados con significancia estadística $p < 0.05$ del análisis bivariado son detallados en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados del análisis bivariado para los tres desenlaces con las variables que mostraron asociación con significancia estadística.

	Ingreso a unidad de cuidado de riesgo							Necesidad de ventilación mecánica invasiva					
		Si	%	No	%	p	RP (IC 95%)	Si	%	No	%	p	RP (IC 95%)
Edad gestacional	Prematuro	10	30.3	23	69.7	0,04	2,53 (1,09-5,87)	4	12.1	29	87.9	0,02	5,32 (1,35-20,98)
	A término	29	28.9	169	71.1			5	2.5	193	97.5		
Vidrio esmerilado	Si	6	54.5	5	45.5	0,01	4,95 (1,42-17,29)	3	27.2	8	72.3	0,01	9,56 (2,01-45,39)
	No	31	19.5	128	80.5			6	3.7	153	96.2		
Consolidación	Si	13	34.2	25	65.8	0,04	2,27 (1,01-5,08)	No fue significativo					
	No	24	18.6	105	81.4								
Displasia Broncopulmonar	Si	6	35.3	11	64.7	0,04	2,99 (1,03-8,65)	No fue significativo					
	No	33	15.4	181	84.6								
Coinfección	Si	18	31.0	40	69.0	0	3,25 (1,58-6,68)	5	8.6	53	91.4	0,04	3,98 (1,03-15,38)
	No	21	12.1	152	87.9			4	2.3	169	97.7		
Neumonía	Si	18	31.0	26	69.0	0	5,47 (2,57-11,62)	6	13.7	38	86.3	0,02	9,68 (2,31-40,04)
	No	21	12.1	166	83.1			3	1.6	184	98.7		
Enfermedad Neurológica	Si	9	47.3	10	52.7	0	5,46 (2,04-14,54)	No fue significativo					
	No	30	14.2	182	85.8								
Uso de Oxígeno domiciliario previo	Si	No fue significativo						3	27.3	19	72.7	0,04	5,34 (1,23-23,08)
	No							6	15.8	203	84.2		

Variable	Oxígeno domiciliario						
		Si	%	No	%	p	RP (IC 95%)
VSR	Si	91	52.9	81	47.1	0,01	2,77 (1,46-5,25)
	No	17	28.8	42	71.2		
Adenovirus	Si	11	26.8	30	73.2	0,00	0,35 (0,16-0,74)
	No	97	51.1	93	48.9		
Fiebre	Si	81	42.4	110	57.6	0,00	0,35 (0,17-0,72)
	No	27	67.5	13	32.5		
Jardín	Si	15	27.8	39	72.2	0,00	0,31 (0,16-0,61)
	No	93	55.0	76	45.0		
Displasia broncopulmonar	Si	13	76.5	4	23.5	0,12	4,07 (1,28-12,89)
	No	95	44.4	119	55.6		
Uso de Oxígeno suplementario	Si	15	68.2	7	31.8	0,04	2,67 (1,04-6,28)
	No	93	44.5	116	55.5		
Edad menor a 6 meses	Si	56	65.9	29	34.1	0,00	3,49 (1,99-6,12)
	No	52	35.6	94	64.4		
Edad menor a 3 meses	Si	25	80.6	6		0	5,87 (2,37-14,95)
	No	83	41.5	117			
Ausencia de Lactancia materna mínimo 6 meses	Si	67	55.4	54	44.6	0,01	2,02 (1,19-3,44)
	No	41	47.2	67	62.0		

Se evaluó la diferencia de medias por T student para edad en meses y plaquetas al ingreso para los tres desenlaces sin encontrar diferencia con significancia estadística.

Se evaluó la diferencia de medianas por U de Mann –Whitney para las variables número de personas con quien vive, peso en Kilogramos, días de Síntomas previos, días de hospitalización, Proteína C Reactiva, Glóbulos blancos, Polimorfo nucleares, Plaquetas en cel/mm³, encontrando diferencia para Glóbulos blancos para ingreso a unidad de riesgo con $p < 0.05$ y diferencia para el número de días de hospitalización para pacientes con necesidad de Oxígeno suplementario domiciliario con $p < 0.05$ como se evidencia en la tabla 4.

Tabla 4. Diferencia de medianas con diferencia significativa para severidad en infección por VSR, Adenovirus, Influenza A e Influenza B

Desenlace	Variable	Mediana	Rango Intercuartil
Ingreso a unidad de riesgo	Si	7830	8180
	No	6775	12596
Necesidad de oxígeno suplementario domiciliario	Días de hospitalización	8	6

No		6	5
----	--	---	---

7.3 Predictores de severidad

Con los resultados positivos en el análisis bivariado se realizó modelo de análisis de regresión logística explicativo para cada uno de los desenlaces encontrando:

Para ingreso a Unidad de cuidado de riesgo el modelo explicativo final propuesto tuvo un R^2 de Cox y Snell de 0,114, lo que se interpreta como que un 11.4% de la varianza de la variable dependiente fue explicada por las variables incluidas en el modelo, mismo que tuvo un 77,8% de clasificación correcta de los casos. Los resultados se evidencian en la tabla 5.

Tabla 5. Predictores independientes para Ingreso a unidad de cuidado de riesgo en pacientes con infección respiratoria por VSR, adenovirus, Influenza A y/o Influenza B.

Variables	B	p	OR	IC 95	
				Mínimo	Máximo
Tener coinfección	0.82	0.04	2.28	1.02	5.06
Diagnóstico de neumonía	0.99	0.01	2.69	1.18	6.14

Para necesidad de ventilación mecánica invasiva el modelo explicativo final propuesto tuvo un R^2 de Cox y Snell de 0,335, lo que se interpreta como que un 33.5% de la varianza de la variable dependiente fue explicada por las variables incluidas en el modelo, mismo que tuvo un 94,7% de clasificación correcta de los casos. Las variables incluidas en el modelo se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Predictores independientes para necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes con infección respiratoria por VSR, adenovirus, Influenza A y/o Influenza B.

Variables	B	p	OR	IC 95	
				Mínimo	Máximo
Ser prematuro	2.46	0.00	11.75	2.13	64.72
Vidrio esmerilado en la radiografía de tórax	2.49	0.00	12.08	1.98	73.72
Diagnóstico de neumonía	2.18	0.00	8.91	1.75	45.24

Para necesidad de oxígeno domiciliario el modelo explicativo final propuesto tuvo un R2 de Cox y Snell de 0,217, lo que se interpreta como que un 21.7% de la varianza de la variable dependiente fue explicada por las variables incluidas en el modelo, mismo que tuvo un 51.1% de clasificación correcta de los casos. En la tabla 7 se observa las variables incluidas.

El jardín se comporta como un factor protector en el análisis bivariado, pero al evaluar la edad de los pacientes que asisten al jardín tenemos 54 niños que asisten y de estos solo 8 son menores a 6 meses de edad, al realizar el análisis bivariado separando por grupos de niños con menos y mas de 6 meses encontramos que la significancia estadística esta para mayores de 6 meses con OR 0.39 (IC 0.16-0.61) p: 0,025, mientras para menores de 6 meses el OR es 0.48 (IC 0.11-2.08) p: 0.43, lo que nos lleva a considerar que es efecto de una tercera variable, los niños menores a 6 meses de edad si tienen mayor riesgo de egreso con oxígeno domiciliario con RR 3.49 (IC 1.99-6.12) p: 0.00, en la regresión logística la variable jardín sale del modelo.

Tabla 7. Predictores independiente para necesidad de egreso con Oxígeno domiciliario en pacientes con infección respiratoria por VSR, adenovirus, Influenza A y/o Influenza B.

Variables	B	p	OR	IC 95	
				Mínimo	Máximo
Tener infección por VSR	0.99	0.00	2.69	1.33	5.40
Antecedente de DBP	1.92	0.00	6.87	1.83	25.84
Ser menor a 6 meses	0.68	0.04	1.98	1.02	3.87
Ser menor a 3 meses	1.20	0.02	3.33	1.15	9.64

8. DISCUSION

En la población estudiada encontramos que si existen factores asociados a severidad en pacientes con infección por VSR, Adenovirus, Influenza A y/o Influenza B medida por ingreso a unidad de riesgo como ya se ha referido en otros estudios pero además se encontró predictores para necesidad de ventilación mecánica invasiva y para necesidad de uso de oxígeno suplementario domiciliario, estos dos últimos desenlaces no se habían estudiado en nuestro país por lo que nuestro estudio es de gran relevancia, pues aporta información novedosa para los pacientes que presentan estas infecciones y siendo la necesidad de ventilación mecánica invasiva y el oxígeno suplementario domiciliario dos desenlaces que influyen de manera importante en la morbimortalidad y el costo socioeconómico de la enfermedad es prioritario establecer mecanismos para disminuir estas en lo posible estas complicaciones.

El 59% de los niños incluidos eran del genero masculino, se ha descrito que este genero tiene mayor incidencia de enfermedad respiratoria (41), atribuyéndose al tamaño de la vía aérea pero también una teoría sugiere metilación variable de genes ligados al cromosoma X creando marcas epigenómicas tempranas en las vías respiratorias y determinando fenotipos basados en el sexo (42).

El virus mas frecuentemente aislado fue el VSR, lo cual concuerda con lo ya reportado en otras series tanto de Colombia como a nivel mundial (3), (43), en frecuencia fue seguido por adenovirus, este virus cuenta con menos estudios de severidad al igual que la infección por Adenovirus, Influenza A e Influenza B.

El 21% de los pacientes durante la hospitalización requirió manejo en una unidad de riesgo ya sea cuidado intermedio (13%) y/o intensivo (11.2%), cifra muy similar a la referida por Pedraza y col (9), quienes tuvieron 20% de ingreso a Unidad de cuidado intensivo, sin embargo nuestro estudio evalúa otros dos desenlaces para severidad considerando el uso de ventilación mecánica invasiva y la necesidad de oxígeno suplementario domiciliario, en otros estudios se ha descrito estos desenlaces pero no sus factores asociados.

La edad mediana de los pacientes incluidos es de 8 meses, con 14.5% de niños menores a 3 meses de edad, este grupo etáero tiene importancia en su vigilancia por la presentación clínica atípica y mayor riesgo de severidad, algunas series han excluido este grupo etáero (41), sin embargo consideramos de interés evaluar si se asociaba a mayor riesgo y se documento es un predictor independiente para uso de oxígeno suplementario domiciliario.

La proporción de bronquiolitis en nuestro estudio fue mayor que en otras serie que incluye niños con infección respiratoria, (3) sin embargo no se encontró la bronquiolitis como predictor de severidad, pero si lo fue la neumonía.

Nuestro estudio tiene gran relevancia en la literatura dado que evalúa factores de riesgo para varios virus, la mayoría de los estudios se centra en el VSR, en el 2015 se publica una revisión sistemática y meta análisis de factores de riesgo para pacientes con VSR e infección del tracto respiratorio inferior (43), incluyendo 18 estudios con niños menores a 5 años de edad, encontraron mayor riesgo de severidad en niños con antecedente de prematuridad, OR 1.96, IC95%: 1.44-2.67, nuestro estudio encontró OR 2,99 IC 95% 1,03-8,65 valores muy similares.

Los otros factores de riesgo que encontraron: ser del género masculino 1.23 (95% CI 1.13–1.33, tabaquismo materno 1.36 (95% CI 1.24–1.50), historia de atopia 1.47 (95% CI 1.16–1.87), no haber tenido lactancia materna 95% CI 1.56–3.20, hacinamiento 1.94 (95% CI 1.29–2.93) estos fueron medidos en nuestro estudio sin encontrar diferencia estadísticamente significativa para severidad en niños con lactancia materna menos de 6 meses, los autores evaluaron tener hermanos, nosotros evaluamos solo tener hermanos que asisten al jardín, se debe tener en cuenta que este estudio fue realizado en consulta externa y se usa severidad como ingreso hospitalario y los controles son niños sanos, los que no fueron incluidos en nuestro estudio dado que se realiza en el ambiente de urgencias – hospitalización.

En nuestro estudio se encontró mas riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos en niños prematuros y niños con enfermedad neurológica de base, esto también se documento en el grupo estudiado en Taiwan por Chi y col (26) siendo este el único desenlace medido en dicho estudio, encontramos como diferencia que en la cohorte de Taiwan se encontró diferencia estadísticamente significativa si tenía antecedente de cardiopatía, es una debilidad en nuestro estudio que solo el 4.7% de los pacientes tenían cardiopatía y ser menor a 6 meses de edad, sin embargo nuestro estudio ofrece la ventaja de incluir otras variables clínicas que no se reportan en el estudio de Chi H y col como cursar con neumonía, coinfección viral o bacteriana y hallazgos en la radiografía de tórax como vidrio esmerilado o consolidación.

Ser menor a 6 meses como factor de riesgo ha sido encontrado en varios estudios, no solo el de Chi y col, para severidad medida con ingreso a unidad de cuidado intensivo se evidencio en la cohorte previamente realizada en nuestra institución (11), para hospitalización por Virus Sincitial Respiratorio en la serie de Bockova donde se estudiaron niños menores a 2 años (27) y el de Rossi en el que se estudian menores de 4 años de edad (28), en nuestro estudio el ser menor a 6 meses en niños con infección por VSR, Adenovirus, Influenza A y/o Influenza B se asocio de manera independiente a necesidad de egreso con oxígeno domiciliario, no contamos con datos para este desenlace.

El antecedente de enfermedad oncohematologica que se había referido en otro estudio no mostro diferencia estadísticamente significativa para ninguno de los

desenlaces medidos en nuestro estudio (11), consideramos se atribuye a que el número de pacientes con este compromiso es muy poco con solo el 1.2% dado que no se incluyeron pacientes con estancia prolongada por otras causas.

Aunque tuvimos niños con coinfección VSR y adenovirus (2.4%) estos no tuvieron mayor riesgo de infección que los otros niños, sin embargo es importante anotar que nuestro estudio solo incluye niños con algún aislamiento viral, el estudio de Rodríguez y col en el 2013 refirió mayor riesgo de severidad para este subgrupo con IRR: 1.79; IC 95%: 1.34-2.39; $p < 0.001$, incluía niños con panel viral positivo para VSR y/o Adenovirus, o negativo (3)

El estudio de Pedraza y col publicado en el 2014 (9) incluyó al igual que el nuestro varios virus pero incluye menos variables sociodemográficas, solo edad, genero y la presencia de enfermedad de base por lo que nuestro estudio permite analizar una mayor cantidad de variables, analiza severidad con un único desenlace: ingreso a unidad de cuidado intensivo, a diferencia del nuestro que incluye 3. La proporción de niños admitidos a unidad de cuidado intensivo en dicho estudio (20.7) o de unidad de cuidado de riesgo en el nuestro (16.8) son similares.

Recibir lactancia materna en el momento de la infección no evidencio diferencia estadísticamente significativa para los desenlaces, pero al separar los pacientes que han recibido mínimo 6 meses de lactancia materna se evidenció que los que no la han recibido tienen mayor riesgo de severidad, ya se ha expuesto como la lactancia materna protege a los niños quienes la reciben (44) constituyendo este un factor en el que se puede trabajar en la comunidad con los diferentes programas ya instituidos como hospitales amigos de la lactancia materna, bancos de leche materna, así como la creación de nuevos programas, pues aun falta mejorar el promedio nacional de niños que reciben lactancia materna.

El jardín se comporta como un factor protector en el análisis bivariado, pero al evaluar la edad de los pacientes que asisten al jardín tenemos que la mayoría son mayores de 6 meses y al realizar estudio por subgrupos el factor protector es para los niños mayores a 6 meses por lo que se evidencia un factor de confusión por la edad.

9. CONCLUSIONES

La mayor proporción de pacientes con IRAB en el grupo de estudio eran del género masculino, el diagnóstico más frecuente fue bronquiolitis y el hallazgo más encontrado en la radiografía del tórax fue la atelectasia que al igual que la fiebre se presentó en aproximadamente el 50% de los pacientes.

Los pacientes con durante su tratamiento y establecer estrategias de prevención con énfasis a esta población, no solo durante la atención sino en los diferentes momentos en que tienen contacto con el personal de salud.

En nuestro grupo de niños estudiados con IRAB por VSR, adenovirus y/o influenza tener neumonía, coinfección, displasia broncopulmonar, vidrio esmerilado y/o ser menor a 6 meses de edad constituyen predictores independientes para severidad, se debe prestar especial atención a este grupo de pacientes durante su tratamiento y establecer estrategias de prevención con énfasis a esta población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa LF, Yokosawa J, Mantese OC, Oliveira TFM, Silveira HL, Nepomuceno LL, et al. Respiratory viruses in children younger than five years old with acute respiratory disease from 2001 to 2004 in Uberlândia, MG, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* mayo de 2006;101(3):301-6.
2. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of worldwide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis.* enero de 2002;2(1):25-32.
3. 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.* mayo de 2015;87(5):774-81.
4. Pritt BS, Aubry MC. Histopathology of viral infections of the lung. *Semin Diagn Pathol.* noviembre de 2017;34(6):510-7.
5. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 1 de mayo de 2010;375(9725):1545-55.
6. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Muniywoki PK, Madhi SA, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health.* 11 de septiembre de 2017;5(10):e984-91.
7. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* abril de 2017;52(4):556-69.
8. Díez-Domingo J, Pérez-Yarza EG, Melero JA, Sánchez-Luna M, Aguilar MD, Blasco AJ, et al. Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect Dis* [Internet]. 30 de octubre de 2014 [citado 23 de mayo de 2018];14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219051/>

9. Pedraza-Bernal AM, Rodriguez-Martinez CE, Acuña-Cordero R. Predictors of severe disease in a hospitalized population of children with acute viral lower respiratory tract infections. *J Med Virol.* mayo de 2016;88(5):754-9.
10. Caballero MT, Serra ME, Acosta PL, Marzec J, Gibbons L, Salim M, et al. TLR4 genotype and environmental LPS mediate RSV bronchiolitis through Th2 polarization. *J Clin Invest.* febrero de 2015;125(2):571-82.
11. Rodríguez DA, Rodríguez-Martínez CE, Cárdenas AC, Quilaguy IE, Mayorga LY, Falla LM, et al. Predictors of severity and mortality in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection in a tropical region. *Pediatr Pulmonol.* marzo de 2014;49(3):269-76.
12. Análisis de Situación de Salud (ASIS) [Internet]. [citado 23 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/epidemiologia/Paginas/analisis-de-situacion-de-salud-.aspx>
13. Medina M. La Asamblea General adopta la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible [Internet]. *Desarrollo Sostenible.* 2015 [citado 23 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/2015/09/la-asamblea-general-adopta-la-agenda-2030-para-el-desarrollo-sostenible/>
14. Escobar JA, Dover AS, Dueñas A, Leal E, Medina P, Arguello A, et al. Etiology of respiratory tract infections in children in Cali, Colombia. *Pediatrics.* enero de 1976;57(1):123-30.
15. Berman S, Duenas A, Bedoya A, Constain V, Leon S, Borrero I, et al. Acute lower respiratory tract illnesses in Cali, Colombia: a two-year ambulatory study. *Pediatrics.* febrero de 1983;71(2):210-8.
16. Herrera-Rodríguez DH, de la Hoz F, Mariño C, Ramírez E. Virus Respiratorios en Menores de Diez Años con Infección Respiratoria en el Hospital Militar Central de Bogotá 2000-2001. *Rev Salud Pública.* diciembre de 2007;9:576-86.
17. CARDOZO LDP. PREVALENCIA DE VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO Y ADENOVIRUS EN UN GRUPO DE NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS DE LA UNIDAD PEDIATRICA DE LOS ANDES. :38. Repositorio Universidad Javeriana.2013;27-05
18. García CMG. Caracterización epidemiológica de la infección respiratoria aguda grave y circulación viral en Boyacá, Julio de 2012 a Julio de 2013. 2014;85.
19. Bedoya VI, Abad V, Trujillo H. Frequency of respiratory syncytial virus in hospitalized infants with lower acute respiratory tract infection in Colombia. *Pediatr Infect Dis J.* diciembre de 1996;15(12):1123-4.

20. Piñeros JG, Baquero H, Bastidas J, García J, Ovalle O, Patiño CM, et al. Respiratory syncytial virus infection as a cause of hospitalization in population under 1 year in Colombia. *J Pediatr (Rio J)*. diciembre de 2013;89(6):544-8.
21. Nolan T, Borja-Tabora C, Lopez P, Weckx L, Ulloa-Gutierrez R, Lazcano-Ponce E, et al. Prevalence and Incidence of Respiratory Syncytial Virus and Other Respiratory Viral Infections in Children Aged 6 Months to 10 Years With Influenza-like Illness Enrolled in a Randomized Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de junio de 2015;60(11):e80-89.
22. Barbosa J, Parra B, Alarcón L, Quiñones FI, López E, Franco MA. Prevalencia y periodicidad del virus sincitial respiratorio en Colombia. *Rev Acad Colomb Cienc Exactas Físicas Nat*. 12 de enero de 2018;41(161):435.
23. Pinto LA, DE Azeredo Leitão LA, Mocellin M, Acosta P, Caballero MT, Libster R, et al. IL-8/IL-17 gene variations and the susceptibility to severe viral bronchiolitis. *Epidemiol Infect*. marzo de 2017;145(4):642-6.
24. Zanone SM, Krause LK, Madhi SA, Bassat Q, Jha P, Simões EAF, et al. Challenges in estimating RSV-associated mortality rates. *Lancet Respir Med*. mayo de 2016;4(5):345-7.
25. Borrero I, Fajardo L, Bedoya A, Zea A, Carmona F, de Borrero MF. Acute respiratory tract infections among a birth cohort of children from Cali, Colombia, who were studied through 17 months of age. *Rev Infect Dis*. diciembre de 1990;12 Suppl 8:S950-956.
26. Chi H, Chang I-S, Tsai F-Y, Huang L-M, Shao P-L, Chiu N-C, et al. Epidemiological study of hospitalization associated with respiratory syncytial virus infection in Taiwanese children between 2004 and 2007. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. junio de 2011;110(6):388-96.
27. Bockova J, O'Brien KL, Oski J, Croll J, Reid R, Weatherholtz RC, et al. Respiratory syncytial virus infection in Navajo and White Mountain Apache children. *Pediatrics*. agosto de 2002;110(2 Pt 1):e20.
28. Rossi GA, Medici MC, Arcangeletti MC, Lanari M, Merolla R, Papparatti UDL, et al. Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. *Eur J Pediatr*. diciembre de 2007;166(12):1267-72.
29. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, Roth D, Fisker N, Kongstad T, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. *Arch Dis Child*. octubre de 2009;94(10):785-9.

30. El Saleeby CM, Bush AJ, Harrison LM, Aitken JA, Devincenzo JP. Respiratory syncytial virus load, viral dynamics, and disease severity in previously healthy naturally infected children. *J Infect Dis.* 1 de octubre de 2011;204(7):996-1002.
31. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to Respiratory Syncytial Virus. Burden and Risk Factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de enero de 2017;195(1):96-103.
32. High M, Cho H-Y, Marzec J, Wiltshire T, Verhein KC, Caballero MT, et al. Determinants of host susceptibility to murine respiratory syncytial virus (RSV) disease identify a role for the innate immunity scavenger receptor MARCO gene in human infants. *EBioMedicine.* septiembre de 2016;11:73-84.
33. Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, et al. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Infect Dis Ther.* marzo de 2018;7(1):87-120.
34. Lynch JP, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* agosto de 2016;37(4):586-602.
35. Wang Y-F, Shen F-C, Wang S-L, Kuo P-H, Tsai H-P, Liu C-C, et al. Molecular Epidemiology and Clinical Manifestations of Adenovirus Respiratory Infections in Taiwanese Children. *Medicine (Baltimore).* mayo de 2016;95(18):e3577.
36. Akhil C, Suresha PG, Sabeena S, Hindol M, Arunkumar G. Genotyping of human adenoviruses circulating in Southwest India. *Virusdisease.* septiembre de 2016;27(3):266-70.
37. Molloy CT, Andonian JS, Seltzer HM, Procaro MC, Watson ME, Weinberg JB. Contributions of CD8 T cells to the pathogenesis of mouse adenovirus type 1 respiratory infection. *Virology.* 11 de abril de 2017;507:64-74.
38. Scotta MC, Mattiello R, Marostica PJC, Jones MH, Martins LG, Fischer GB. Risk factors for need of mechanical ventilation in children with influenza A(H1N1)pdm09. *J Pediatr (Rio J).* octubre de 2013;89(5):444-9.
39. Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr.* 24 de marzo de 2017;
40. DIAZMARTINEZ I, DIAZ AG. FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO Y VIRUS INFLUENZA Y SU RELACIÓN CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-RADIOLÓGICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS ASOCIADAS. :75.

41. Benchekroun I, Boubkraoui MEM, Mekaoui N, Karboubi L, Mahraoui C, Dakhama BSB. [Epidemiological profile of respiratory diseases in children hospitalized at the Rabat Children's Hospital, Morocco]. *Pan Afr Med J.* 2017;28:288.
42. Nino CL, Perez GF, Isaza N, Gutierrez MJ, Gomez JL, Nino G. Characterization of Sex-Based Dna Methylation Signatures in the Airways During Early Life. *Sci Rep.* 3 de abril de 2018;8(1):5526.
43. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health [Internet].* [citado 11 de mayo de 2018];5(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4676580/>
44. Dixon D-L. The Role of Human Milk Immunomodulators in Protecting Against Viral Bronchiolitis and Development of Chronic Wheezing Illness. *Child Basel Switz.* 7 de julio de 2015;2(3):289-304.

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de variables

Número de variable	Nombre	Indicador	Códigos	Código excep	Objetivo que cubre
1	Edad	Ed	Cuantitativa		1
2	Sexo	Sex	1.Femenino 2.Masculino		1
3	Diagnostico	Dx	1. Bronquiolitis 2. Neumonía 3. Sx sibilante recurrente 4. Bronco-neumonía		1
4	Comorbilidad	Com	1. Malformacion congénita 2. Cardiopatía 3. Síndrome Down 4. Inmuno deficiencia 5. Sx linfo Proliferativo 6. Enf renal 7. SDRA		1, 3
5	Panel viral	Panvir	1. VSR 2. Adenovirus 3. Influenza 4. Negativo		1, 3
6	Peso	Pes	Cuantitativa continua		1
7	Coinfección	Coin	1. VSR		2, 3

			2. Adenovirus 3. Influenza 4. Negativo		
8	Hospitalizaciones previas por causa respiratoria	Hx	Cuantitativa discreta		3
9	Número de ingresos previos a Unidad de Cuidado Intensivo UCIP	IngUCIP	Cuantitativa discreta		3
10	Fiebre	T	1. Si 2. No		2
11	Proteína Reactiva C	PCR	Cuantitativa continua		1
12	Hemograma	CH	Cuantitativa discreta		1
13	Leucocitos	Leuc	Cuantitativa discreta		1
14	Plaquetas	Pqt	Cuantitativa discreta		1
15	Días Oxígeno suplementario	O2	Cuantitativa discreta		2
16	Intubación orotraqueal	IOT	Cuantitativa discreta		2
17	Días de estancia en Ucip	DUCIP	Cuantitativa discreta		2
18	Días de Ventilación mecánica no invasiva	VMNI	Cuantitativa		2
19	Días de Ventilación mecánica invasiva	VMI	cuantitativa		2
20	Hallazgos radiografía de tórax	RX	1. Consolidación 2. Atelectasia 3. Atrapamiento aéreo 4. Neumotorax 5. Vidrio esmerilado 6. Otros		2
21	Tiempo lactancia materna exclusiva	LAC	Cuantitativa discreta		3, 4
22	Exposición a humo de cigarrillo prenatal	TAB	1. Si 2. No		3
23	Exposición a humo de cigarrillo actual	TABA	1. Si 2. No		3

24	Edad gestacional	GES	Cuantitativa continua		3
25	Estrato socioeconómico	EST	1. estrato 0 2. estrato 1 3. estrato 2 4. estrato 3 5. estrato 4 6. estrato 5 7. estrato 6		2
26	Hacinamiento	HAC	1. Si 2. No		3
27	Asiste al Jardín	ASJ	1. Si 2. No		1,2
28	Vive con hermano asiste al jardín	HnoASJ	1. Si 2. No		1,2
29	Rinitis alérgica	RinA	1. Si 2. No		1,2
30	Dermatitis atópica	Atofam	1. Si 2. No		1,2
31	Antecedente atopia familiar	Atofam	1. Si 2. No		1,2
32	Oxígeno domiciliario	O2	1. Si 2. No		2
33	Muerte	MUER	1. Si 2. No		1