

PREDICCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA BRONQUIOLITIS POR VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL EN LACTANTES MENORES DE 6 MESES

José Miguel Ramos-Fernández (1), David Moreno-Pérez (2,3), Mario Gutiérrez-Bedmar (4), Alexandra Hernández-Yuste (1), Ana María Córdón-Martínez (1), Guillermo Milano-Manso (3,5) y Antonio Urda-Cardona (1).

(1) Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Grupo de Investigación IBIMA. Hospital Materno-Infantil Regional Universitario de Málaga. Málaga. España.

(2) Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Regional Universitario de Málaga.

(3) Grupo de Investigación IBIMA. Departamento de Pediatría y Farmacología. Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. Málaga. España.

(4) Departamento de Salud Pública y Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga. España.

(5) Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Materno-Infantil Regional Universitario de Málaga.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en la realización del estudio.

RESUMEN

Fundamentos. La necesidad de ventilación mecánica (VM) en la bronquiolitis aguda por el virus respiratorio sincital (VRS) varía según las series entre el 6 y el 18 %. Nuestro objetivo fue conocer los ingresos en la unidad de cuidados intensivos para VM de pacientes con bronquiolitis aguda menores de 6 meses y definir los factores de riesgo con el fin de construir un modelo de predicción.

Método. Estudio retrospectivo de pacientes menores de 6 meses ingresados por bronquiolitis aguda por VRS entre los periodos 1 de abril de 2010 y 31 de marzo de 2015. La variable principal fue el ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos para ventilación mecánica. Además, se recogieron variables clínicas relacionadas para hallar factores de riesgo en un modelo de regresión logística binaria. Con el modelo se elaboró una curva ROC y se identificó un punto óptimo de corte.

Resultados. De 695 casos, precisaron VM en unidad pediátrica de cuidados intensivos 56 (8,1%). Los factores de riesgo) incluidos en la ecuación fueron: 1. Sexo varón (OR: 4,27) 2. Edad postmenstrual (OR:0,76) 3. Peso al ingreso <p3(OR: 5,53) 4. Ingesta <50% (OR:12,4), 5. Gravedad por escala (OR:1,58), 6. Apneas antes del ingreso (OR:25,5) 7. Sobreinfección bacteriana (OR: 5,03) y 8. Edad gestacional >37 semanas OR (0,32). El área bajo la curva, sensibilidad y especificidad fueron 0,943; 0,84 y 0,93 respectivamente.

Conclusiones. Los ingresos en UCIP para VM fueron 8,1 por cada 100 lactantes sanos hospitalizados por BA y año. La ecuación elaborada del modelo de predicción puede ser de ayuda para predecir los pacientes con mayor riesgo de evolución grave.

Palabras clave: Incidencia, Bronquiolitis, Unidad de cuidados intensivos pediátricos, Ventilación mecánica, Modelo de regresión logística, VRS.

ABSTRACT

Prediction of Severe Course in Infants with RSV Bronchiolitis under 6 Months. Spain

Background. The need for mechanical ventilation (MV) in acute bronchiolitis (AB) by respiratory syncytial virus (RSV) varies depending on the series (6-18%). Our goal is to determine the admissions to PICU for MV in patients under 6 months with AB and define the risk factors for building a prediction model.

Methods. Retrospective study of patients younger than 6 months admitted by BA-VRS between the periods April 1, 2010 and March 31, 2015 was made. The primary variable was the admission to PICU for MV. Related addition, to find risk factors in a model of binary logistic regression clinical variables were collected. A ROC curve model was developed and optimal cutoff point was identified.

Results. In 695 cases, the need of MV in the PICU was 56 (8.1%). Risk factors included in the equation were: 1. male sex (OR 4.27) 2. postmenstrual age (OR: 0.76) 3. Weight income <p3 (OR: 5.53) 4. intake <50% (OR: 12.4) 5. Severity by scale (OR: 1.58) 6. apneas before admission (OR: 25.5) 7. bacterial superinfection (OR 5.03) and 8. gestational age > 37 weeks OR (0.32). The area under the curve, sensitivity and specificity were 0.943, 0.84 and 0.93 respectively.

Conclusions. The PICU admission for MV was 8.1 in every 100 healthy infants hospitalized for AB and year. The prediction model equation can help to predict patients at increased risk of severe evolution.

Key words: Incidence, Bronchiolitis, Intensive Care Units, Pediatric, Mechanical ventilation, Logistic model, Respiratory Syncytial Viruses.

Correspondencia

José Miguel Ramos-Fernández
Hospital Materno-Infantil
Servicio de Pediatría
Avda. Arroyo de los Angeles s/n
29011 Málaga
dr.jmramos@gmail.com

Cita sugerida: Ramos-Fernández JM, Moreno-Pérez D, Gutiérrez-Bedmar M, Hernández-Yuste A, Córdón-Martínez AM, Milano-Manso G, Urda-Cardona A. Predicción de la evolución de la bronquiolitis por virus respiratorio sincital en lactantes menores de 6 meses. Rev Esp Salud Pública. 2017; Vol. 91; 19 de enero 201701006.

INTRODUCCIÓN

En cada epidemia de bronquiolitis aguda (BA) en torno al 3-5%^(1,2,3,4) de todos los lactantes menores de 12 meses precisarán ingreso hospitalario. De Estos, entre el 6 y el 18%, según las series, necesitará asistencia respiratoria con ventilación mecánica en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP)^(5,6). Diversos estudios han tratado de aproximarse a los factores implicados en una evolución grave de la enfermedad^(5,6,7,8,9,10), aunque cuando se trata de niños sanos sin factores predisponentes las conclusiones no acaban de delimitar con verosimilitud qué lactantes tienen mayor riesgo⁽¹¹⁾. Existe acuerdo en considerar a los de menor edad como los de mayor riesgo para precisar un nivel superior de cuidados⁽⁵⁾, y al virus respiratorio sincitial (VRS) como el agente causal de mayor incidencia y virulencia entre los lactantes^(6,12,13). No está claro si la presencia de coinfección viral aumenta la gravedad del cuadro, aunque cada vez está más admitido que en un porcentaje importante de casos la sobreinfección bacteriana prolonga la estancia y la necesidad de cuidados especiales^(5,14,15). Es más difícil establecer predicciones en menores de 6 meses sin patología de base que suponen hasta el 90% de los pacientes ingresados por BA⁽¹³⁾.

Dado que el nivel de recursos puede ser limitado, por ejemplo, en monitores de pulsioximetría y unidades con dispositivos de alto flujo en planta de hospitalización, asignar una estimación de riesgo a cada paciente puede ayudar a la optimización de la asistencia. No hemos encontrado descrito en la literatura un modelo integrador de los factores de riesgo de evolución grave de la BA para predecir la posibilidad de ingreso en UCIP. Nos hemos centrado en niños menores de 6 meses sin patología previa de base por ser los más frecuentemente afectados y en los que más dificultad tiene predecir su evolución.

El objetivo del presente estudio fue conocer los ingresos en UCIP de lactantes previamente sanos y los factores de riesgo de evolución grave en una serie de lactantes con BA

por el VRS con el fin de construir un modelo de predicción de la evolución grave en esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico observacional retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes ingresados con BA por el VRS en un hospital pediátrico de tercer nivel de referencia durante el período del 1 de abril de 2010 al 31 de marzo de 2015. El trabajo fue posible al tratarse de una patología frecuente y estandarizada en la que la historia clínica informática utilizada en nuestro centro recoge de forma activa las principales variables necesarias para el estudio, tanto en la historia de enfermería como en la médica. El trabajo fue sometido a la aprobación del comité de ética de la institución.

Durante las 5 epidemias estudiadas los pacientes sanos menores de 6 meses con criterios clásicos de BA⁽¹⁶⁾ y presencia del antígeno VRS en aspirado nasofaríngeo fueron revisados desde el ingreso hasta el alta. Los pacientes fueron clasificados respecto a la presencia del VRS a partir del análisis antigénico del aspirado nasofaríngeo al ingreso según técnicas descritas⁽¹⁷⁾. Se excluyeron del estudio los lactantes con patología de base previa y los nacidos prematuros por debajo de la semana 32 de gestación, por presentar una demostrada propensión hacia la evolución grave⁽¹⁸⁾.

Los investigadores revisaron de forma anónima las historias informatizadas para recoger las variables demográficas y clínicas. La variable binaria principal durante la estancia fue el “ingreso en UCIP” para ventilación mecánica (VM), considerando cualquier modalidad de tipo invasivo (ventilación mecánica convencional o de alta frecuencia) o no invasivo (presión positiva no invasiva) sin incluir la modalidad de cánulas de alto flujo (CAF). Esta variable se clasificó de forma binaria en “presente” y “ausente”. Tras el análisis de la cohorte, se consideraron casos los lactantes

ingresados en UCIP para VM. Los restantes fueron considerados controles.

Además, de cada paciente se recogieron las variables sexo, edad, mes de ingreso, peso al nacer, edad gestacional, edad postmenstrual, gestación múltiple, cesárea, exposición gestacional y postnatal al tabaco, tipo de lactancia, atopia en familiar de primer grado (definida como asma, dermatitis atópica o alergia demostrada), días de evolución previa al ingreso, fiebre, ingesta inferior al 50%, bajo peso en percentil inferior a 3, gravedad mediante escala de severidad de la BA (ESBA)⁽¹⁹⁾, consulta por apnea (se consideró apnea previa cualquier episodio referido por los cuidadores de cese de la respiración al menos durante 20 segundos o de menor duración si asociaba cianosis y/o hipotonía) y sobreinfección bacteriana grave, ya fuera sospechada en base a criterios clínicos previamente descritos^(14,15,20) con proteína C reactiva (PCR) >70 mg/L o procalcitonina PCT >0,5 ng/ml, o bien confirmada con hemocultivos y/o urocultivos siempre que acontecieran en las primeras 48 horas desde el ingreso, excluyendo las infecciones consideradas nosocomiales. Los criterios de exclusión fueron ser mayor de 6 meses y padecer cualquier patología crónica de base. Asimismo, se excluyeron los prematuros de menos de 32 semanas de gestación por considerarse por sí mismo de alto riesgo.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 23.0. Los resultados se expresaron como porcentajes para las variables cualitativas con intervalo de confianza para la variable principal y media con desviación estándar para las variables cuantitativas. Para examinar los posibles factores de riesgo se realizó un análisis bivalente mediante la prueba χ^2 entre la variable principal (ingreso en UCIP) y las distintas variables del estudio. El análisis multivariante de los factores asociados a la variable principal se realizó mediante regresión logística, incluyendo en el modelo las variables con una $p < 0,25$ en el análisis bivalente y las clínicamente posibles según estudios previos^(4,5,6). Se consideró es-

tadísticamente significativa cualquier $p < 0,05$ y todos los intervalos de confianza se calcularon al 95% de confianza. Se efectuó el cálculo del R^2 de Nagelkerke para estimar la parte de la varianza de la variable dependiente explicada por el modelo. Con el modelo estimado se construyó una curva teórica de sensibilidad/especificidad: Característica Operativa del Receptor (COR), respecto del ingreso en UCIP y se calculó el área bajo la curva (ABC) para estimar su capacidad de discriminación. Se estimó el punto de corte óptimo de sensibilidad y especificidad en el córner superior izquierdo de la curva y se calcularon las razones de verosimilitud positiva y negativa junto al índice de Youden.

RESULTADOS

De un total de 1.006 lactantes con bronquiolitis ingresados durante las cinco temporadas epidémicas, en 774 se detectó el VRS en aspirado nasofaríngeo de los cuales 719 eran menores de 6 meses. Se excluyeron 45 casos por tener patología previa y 34 por ser prematuros de menos de 32 semanas de gestación. Finalmente, un total de 695 lactantes cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. Se registraron 56 ingresos en UCIP para VM durante la estancia, lo que supuso un porcentaje del 8,1% por año (IC95%: 6%-10%) de los lactantes sanos menores de 6 meses. Las características de la muestra se presentan en la **tabla 1**. Las variables independientes se muestran en la **tabla 2** en valores globales y distribuidos según la necesidad de ingreso en UCIP. El análisis bivalente con la prueba de Chi-cuadrado se muestra en la **tabla 2**. Las siguientes variables fueron estadísticamente significativas: edad gestacional, peso al nacer, edad al ingreso, edad postmenstrual, peso menor al percentil 3, ingesta <50%, ESBA ≥ 8 , menos de 24 horas de distrés, la apnea previa y la sobreinfección bacteriana en las primeras 48 horas, que ocurrió en el 14,9% de los casos, de los que el 3,5% fueron infecciones de orina con aislamiento bacteriano.

Los resultados del análisis multivariante se muestran en la **tabla 3**. Las variables ESBA

Tabla 1
Características de los pacientes menores de 6 meses sin patología de base ingresados por bronquiolitis aguda por el virus respiratorio sincitial

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Peso al nacimiento (gramos)	658	1.220	5.150	3.137,87	576,77
Edad gestacional (semanas)	695	32	42	38,4	1,92
Edad (meses)	695	0,26	5,98	2,04	1,29
Edad postmenstrual (semanas)	661	36	68	47	5,76
Edad de la madre (años)	553	15	46	29,75	5,93
Estancia total (días)	695	1	43	6,08	4,18
Estancia UCIP (días)	56	1	20	7,34	2,39

Tabla 2
Frecuencia de las variables cualitativas en pacientes menores de 6 meses sin patología de base ingresados por bronquiolitis aguda por el virus respiratorio sincitial

		Total % (n 695)	UCIP % (n 56)	No UCIP % (n 639)	P
Sexo varón		51,5	51,8	51,5	0,966
Edad gestacional	>37 semanas	86,2	71,4	87,5	0,001
	32-36 semanas	13,8	28,6	12,5	
Peso al nacer	<2.300 gramos	8,5	17,9	7,6	0,025
	2.300-3.100 gramos	37,1	37,5	37,0	
	>3.100	54,4	44,6	55,3	
Parto múltiple		6,7	10,9	6,3	0,189
Cesárea		29,5	34,0	29,2	0,463
Lactancia materna		43,1	49,1	42,5	0,346
Edad en meses	<1	23,5	45,5	21,6	0,001
	1-3	53,3	50,9	53,3	
	>3	23,2	3,6	24,9	
Edad postmenstrual <44 semanas		32,5	63,6	29,7	0,001
Tabaquismo gestacional		16,6	12,5	17,0	0,384
Tabaquismo ambiental		36,0	32,1	36,4	0,525
Atopia familiar		21,1	16,1	21,6	0,332
Peso ingreso <percentil 3		5,6	18,8	4,3	0,001
Fiebre		37,6	40,0	37,4	0,698
Ingesta <50%		32,0	52,0	40,0	0,004
Saturación O ₂ <92%		29,0	40,0	28,3	0,211
ESBA ≥ 8		12,3	26,7	11,2	0,013
< 24 horas de distrés		54,1	72,6	52,6	0,006
Apnea previa		9,8	39,3	7,2	0,001
Sobreinfección bacteriana		14,9	62,5	10,7	0,001

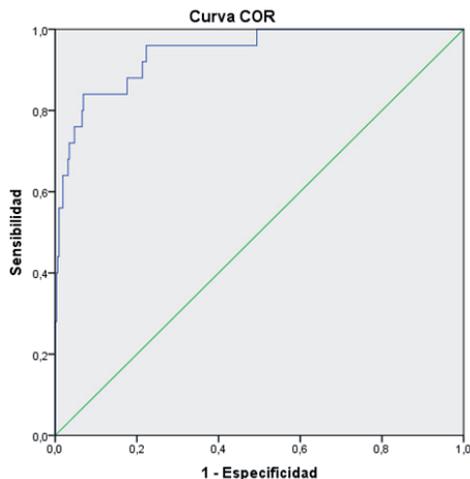
ESBA: escala de severidad de bronquiolitis aguda⁽¹⁹⁾

Tabla 3
Variables incluidas en la ecuación del modelo de regresión respecto a la necesidad de ventilación mecánica en UCIP de pacientes con bronquiolitis por virus respiratorio sincitial menores de 6 meses

	B	Error estándar	p	OR	IC 95%
Sexo varón*	1,453	0,671	0,030	4,27	1,147 -15,930
Edad postmenstrual# (semanas)	-0,268	0,096	0,005	0,76	0,634 -0,922
Peso al ingreso <p3*	1,710	0,911	0,060	5,53	0,928 -32,967
Ingesta <50%*	2,518	0,705	0,000	12,40	3,116 -49,357
ESBA# (puntos)	0,459	0,153	0,003	1,58	1,173 -2,134
Apnea previa a ingreso*	3,240	0,745	0,000	25,54	5,932
Infección bacteriana grave* asociada*	1,617	0,652	0,013	5,04	1,404 -18,067
Edad gestacional >37*	-1,132	0,852	0,184	0,32	0,061 -1,712
Constante	4,557	3,879	0,240	95,26	

* Variables binarias (0,1); # Variables numéricas discontinuas; ESBA: escala de severidad de la bronquiolitis aguda (19); B: coeficiente b de la ecuación; Sig: significación estadística; OR odds ratio; IC intervalo de confianza.

Figura 1
Representación de los resultados del modelo de predicción de la necesidad de ventilación mecánica en pacientes menores de 6 meses ingresados por bronquiolitis aguda por el VRS mediante curva operativa del receptor (COR)
Area bajo la curva: 0,943 (IC95%= 0,898-0,987)



y edad postmenstrual se incluyeron como variables ordinales en el cálculo de regresión logística para aumentar su capacidad discriminativa. Con estos datos se construyó un modelo de predicción mediante la ecuación correspondiente.

Los factores de riesgo (X_i) incluidos en la ecuación fueron: 1 Sexo varón. 2 Edad postmenstrual. 3 Peso al ingreso <p3%. 4 Ingesta <50%. 5 Gravedad por escala. 6 Apneas antes del ingreso. 7 Sobreinfección bacteriana y 8 Edad gestacional >37 semanas. La ecuación general de regresión logística del modelo se construyó con los coeficientes B (tabla 3) de cada variable incluida X_i ($i=1$ hasta 8) con el siguiente enunciado:

$$P(Y)=1/(1+\exp(-4,557-1,457X_1+0,268X_2-1,710X_3-2,518X_4-0,459X_5-3,240X_6-1,617X_7+1,132X_8))$$

El R^2 de Nagelkerke fue de 0,583.

El análisis del total de nuestros casos mediante el modelo sirvió para la construcción de la curva COR que se muestra en la figura 1. El área bajo la curva fue de 0,943

(IC95%=0,898-0,987). El punto de corte escogido se situó en una probabilidad $p=0,1526$ obteniéndose con ello una sensibilidad de 0,840 y una especificidad de 0,931. Los valores de la razón de verosimilitud positiva y negativa fueron 12,17 y 0,172 respectivamente. El índice de Youden calculado se estimó en 0,771.

DISCUSIÓN

La probabilidad de que una BA provoque una mayor afectación está condicionada por la virulencia del agente causante y la susceptibilidad individual del paciente. En cuanto a la virulencia, parece claro que el VRS es el patógeno más agresivo en los lactantes en cuanto a estancia total, necesidad de cuidados respiratorios y generales se refiere⁽²¹⁾. En lactantes previamente sanos el porcentaje de ingresos en UCIP encontrado es una cifra considerable en relación al global de los lactantes y los estudios previos^(5,22,23,24). Los tipos de VRS también tienen diferente capacidad invasiva. Así, el subtipo VRS-A presenta mayor agresividad que el subtipo VRS-B⁽⁸⁾. Por otro lado, no está claro si las coinfecciones virales producen una sinergia capaz de provocar mayor

afectación del paciente y los estudios en general, tienden a concluir que no existe mayor afectación en estos casos^(6,14) por lo que no está justificado en términos de coste-beneficio el estudio de otra virología asociada.

En cuanto a la susceptibilidad individual del lactante, los factores principales implicados son la anatomía de las vías respiratorias, la maduración de los mecanismos de fisiología respiratoria, la situación ambiental, tanto climatológica como en relación a los irritantes ambientales, el nivel de anticuerpos maternos transferidos, la respuesta individual a la infección asociada con la genética personal, el estado nutricional y la edad. La mayoría de los lactantes ingresados por BA son a término y sanos^(11,12,25,26). En torno al 15% serán prematuros de entre 32 y 37 semanas de gestación sin otra patología. Controlar todos los factores que pueden intervenir en la gravedad de la bronquiolitis es una tarea complicada. Por ello, las aproximaciones a la predicción de la gravedad se han basado en la evaluación de factores indirectos que puedan explicar la susceptibilidad individual como el peso al nacimiento, grado de maduración, estado de nutrición, la edad al ingreso, lactancia, atopia familiar, etc.

La edad está, naturalmente, relacionada tanto con la madurez de la fisiología respiratoria como con la inmunidad y el tamaño de las vías aéreas. También la nutrición tiene implicaciones directas en este sentido. Por ello, estas dos variables aparecen en el modelo final de este trabajo y son las variables más frecuentemente referidas en la literatura científica^(5,6,7,23,27). De hecho, la edad postmenstrual parece ser la que con mayor certeza describe la maduración global del lactante y es, por ello, la variable contrastada en nuestro modelo.

Otra característica inherente es el sexo. Es clásico considerar al varón como más propenso a padecer una BA^(12,21,26) y con mayor gravedad, como se ha descrito previamente⁽²⁸⁾. En nuestro estudio existe un ligero predominio de varones ingresados que aparentemente

no guarda relación con la evolución grave de ingreso en UCIP (tabla 2). Sin embargo en el análisis multivariante que evita factores de confusión con las variables estudiadas, presenta una influencia significativa (tabla 3).

Otras variables como la gravedad al ingreso mediante la ESBA y las dificultades para mantener una ingesta adecuada en el momento del ingreso, hacen referencia al grado de afectación alcanzado en ese paciente. Son variables que el modelo ha incluido en la ecuación de regresión y se han referido previamente en la literatura^(5,23,27). El tiempo de progresión de la dificultad respiratoria se ha comunicado en publicaciones previas como factor de riesgo independiente de evolución grave cuando es menor de un día de evolución⁽⁵⁾. En el análisis univariante aparece también como tal en nuestro estudio, pero en el modelo de regresión logística no se mantiene.

La consulta por apneas detectadas por los padres antes de la llegada al hospital adquirió en nuestra serie un claro protagonismo por cuanto en el modelo se presentó como un factor de riesgo evidente de precisar cuidados en UCIP (tabla 3). Aunque es una cuestión planteada con cierta prudencia, la mayoría de los trabajos sobre apneas hablan en favor de considerar la descripción de los padres y tener en cuenta como tales apneas los episodios referidos por los cuidadores antes del ingreso, con una interpretación juiciosa por el personal médico^(29,30).

La sobreinfección bacteriana sospechada o confirmada iniciada en las primeras 48 horas del ingreso, afectó a cerca del 15% de los casos y fue también un claro factor de riesgo de deterioro respiratorio con necesidad de asistencia en una UCIP. Existe evidencia suficiente para confirmar tanto su frecuencia⁽¹⁴⁾ como su implicación en los casos que acaban precisando ingreso en una UCIP^(20,21). Hemos considerado la infección bacteriana sospechada con los criterios clínico-analíticos indicados en la metodología, dado que la confirmación de la sobreinfección bacteriana respiratoria es muy difícil, ya que los hemocultivos son muy

poco rentables y el lavado bronco-alveolar es una técnica agresiva que no se realiza de rutina en estos casos.

Se pueden identificar algunas limitaciones en este estudio. No hemos considerado los casos coinfectados por otros virus aunque el VRS es el más grave y prevalente^(5,6). Tampoco si se trata de VRS tipo A o B, que podría eventualmente afinar el resultado del modelo. El estudio se limita a un solo hospital de tercera referencia. Entre las fortalezas cabe destacar la serie grande de pacientes reclutados para el estudio gracias a la informatización de los registros clínicos.

El presente estudio ofrece un porcentaje de admisión en UCIP del 8,1% al año de los ingresos hospitalarios por BA en lactantes previamente sanos menores de 6 meses y un modelo de predicción de evolución grave basado en variables clínicas con un comportamiento teórico robusto y unos valores de ABC, sensibilidad y especificidad que pueden ser de ayuda para el clínico y el gestor a la hora de estimar los recursos y seleccionar los pacientes con mayor posibilidad de progresión grave, necesidad de monitorización, seguimiento y tratamiento. Sería conveniente programar estudios multicéntricos y prospectivos para aumentar la fiabilidad y eficacia del modelo.

BIBLIOGRAFÍA

- Piñero Fernández JA, Alfayate Migueléz S, Menasalvas Ruiz A, Salvador García C, Moreno Docón A, Sánchez-Solís De Querol M. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de lactantes hospitalizados por bronquiolitis. *An Pediatr*. 2012;77:391-6.
- Caroline A, Hall B, Geoffrey A. Respiratory Syncytial Virus – Associated Hospitalizations Among Children Less Than 24 Months of Age. *Pediatrics*. 2013;132:e341-8.
- Che D, Nicolau J, Bergounioux J, Perez T, Bitar D. Bronchiolite aigüé du nourrisson en France: Bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. *Arch Pediatr*. 2012;19:700-6.
- Cilla G, Sarasua A, Montes M, Arostegui N, Vicente D, Pérez-Yarza E, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. *Epidemiol Infect*. 2006;134:506-13.
- Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, Sullivan AF, Forgey TF, Clark S, et al. Prospective Multicenter Study of Children With Bronchiolitis Requiring Mechanical Ventilation. *Pediatrics*. 2012;130:e492-500.
- Ricart S, Marcos MA, Sarda M, Anton A, Muñoz-Aimagro C, Pumarola T, et al. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:456-63.
- Blanken MO, Koffijberg H, Nibbelke EE, Rovers MM, Bont L. Prospective validation of a prognostic model for respiratory syncytial virus bronchiolitis in late preterm infants: a multicenter birth cohort study. *PLoS One*. 2013;8:e59161.
- Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis*. 1996;175:814-20.
- Wang EEL, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995;126:212-9.
- Wright PF, Gruber WC, Peters M, Reed G, Zhu Y, Robinson F, et al. Illness severity, viral shedding, and antibody responses in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 2002;185:1011-8.
- Ingelfinger JR, Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 2016;374:62-72.
- Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Úbeda-Sansano I, Alemán-Sánchez S, Pérez-Vilar S, Puig-Barberà J, et al. Population-based Analysis of Bronchiolitis Epidemiology in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:275-80.
- Gil-Prieto R, Gonzalez-Escalada A, Marín-García P, Gallardo-Pino C, Gil-de-Miguel A. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children up to 5 Years of Age in Spain: Epidemiology and Comorbidities: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e831.
- Cebey-López M, Herberg J, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martín-Torres N, Salas A, et al. Does Viral Co-Infection Influence the Severity of Acute Respiratory Infection in Children? *PLoS One*. 2016;11:e0152481.
- Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2004;113:1728-34.
- McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child*. 1983;137:11-3.

17. Gregson D, Lloyd T, Buchan S CD. Comparison of the RSV respi-strip with direct fluorescent-antigen detection for diagnosis of respiratory syncytial virus infection in pediatric patients. *J Clin Microbiol.* 2005;5782-3.
18. Moreno-Perez D, Calvo C. Epidemiological and clinical data of hospitalizations associated with respiratory syncytial virus infection in children under 5 years of age in Spain: FIVE multicenter study. *Influenza Other Respir Viruses* 2014;8:209-16.
19. Ramos Fernández JM, Cerdón Martínez A, Galindo Zavala R, Urda Cardona A. Validation of an acute bronchiolitis severity scale. *An Pediatría (English Ed).* 2014;81:3-8.
20. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HKF. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax* 2006;61:611-5.
21. Halasa N, Williams J, Faouri S, Shehabi A, Vermund SH, Wang L, et al. Natural history and epidemiology of respiratory syncytial virus infection in the Middle East: Hospital surveillance for children under age two in Jordan. *Vaccine.* 2015;33:6479-87.
22. Cheung CR, Smith H, Thurland K, Duncan H, Semple MG. Population variation in admission rates and duration of inpatient stay for bronchiolitis in England. *Arch Dis Child.* 2013;98:57-9.
23. Damore D, Mansbach JM, Clark S, Ramundo M, Camargo CA. Prospective multicenter bronchiolitis study: Predicting intensive care unit admissions. *Acad Emerg Med.* 2008;15:887-94.
24. Leung TF, Lam DSY, Miu TY, Hon KL, Chau CSK, Ku SW, et al. Epidemiology and risk factors for severe respiratory syncytial virus infections requiring pediatric intensive care admission in Hong Kong children. *Infection.* 2014;42:343-50.
25. Doucette A, Jiang X, Fryzek J, Coalson J, McLaurin K, Ambrose CS, et al. Trends in Respiratory Syncytial Virus and Bronchiolitis Hospitalization Rates in High-Risk Infants in a United States Nationally Representative Database, 1997 – 2012. *PLoS One.* 2016:1-15.
26. Green CA, Yeates D, Goldacre A, Sande C, Parslow RC, McShane P, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child.* 2015:1-7.
27. López Guinea A, Casado Flores J, Martín Sobrino M aA., Espínola Docio B, de la Calle Cabrera T, Serrano A, et al. Bronquiolitis grave. Epidemiología y evolución de 284 pacientes. *An Pediatr.* 2007;67:116-22.
28. Simoes EA., Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP study. *Respir Res.* 2008;9:78.
29. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, Macias CG, Fisher ES, Barcega B, et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics.* 2013;132:e1194-201.
30. Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying Hospitalized Infants Who Have Bronchiolitis and Are at High Risk for Apnea. *Ann Emerg Med.* 2006;48:441-7.