

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



**MORBILIDAD RESPIRATORIA DE ORIGEN VÍRICO EN PREMATUROS  
MODERADOS Y TARDÍOS EN LOS PRIMEROS 18 MESES DE VIDA**

**TESIS DOCTORAL  
ICIAR OLABARRIETA ARNAL  
MADRID, 2017**

**DIRECTORAS:**

**Dra. Dña. Cristina Calvo Rey y Dra. Dña. M<sup>a</sup> Luz García García**



**MORBILIDAD RESPIRATORIA DE ORIGEN VÍRICO EN PREMATUROS  
MODERADOS Y TARDÍOS EN LOS PRIMEROS 18 MESES DE VIDA**

Iciar Olabarrieta Arnal

**LUGAR DE PRESENTACIÓN**

Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría

**LUGAR DE INVESTIGACIÓN**

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid)

**DIRECTORAS:**

Dra. Dña. Cristina Calvo Rey y Dra. Dña. M<sup>a</sup> Luz García García

**TUTORA:**

Dra. Dña. Rosa Ana Muñoz Codoceo

**TÍTULO A QUE OPTA**

Doctor en Pediatría

**FECHA DE PRESENTACIÓN**

Curso 2016/17

**A mis padres**



## AGRADECIMIENTOS

A mis directoras, Cristina y M<sup>a</sup> Luz, por su gran ayuda y sus consejos en la realización de esta tesis.

A mi tutora y sobre todo amiga, Rosana.

A mis compañeros del Servicio de Pediatría, con especial mención a Ersilia, por su apoyo, sus ánimos y por facilitarme la realización de esta tesis.

A los niños que han formado parte de esta tesis y a sus padres.

A mis padres, porque se lo debo todo.



### RESUMEN

#### INTRODUCCIÓN

Se define como recién nacido pretérmino moderado, al que nace entre la semana 32<sup>o</sup> y la 33<sup>o</sup> y recién nacido pretérmino tardío, al que nace entre las 34<sup>o</sup> y las 36<sup>o</sup> semanas. Ambos grupos, constituyen alrededor del 75% de todos los recién nacidos prematuros y están aumentando en los últimos años a nivel mundial. Numerosos estudios, reflejan una mayor morbi-mortalidad respiratoria en estos prematuros en comparación con los niños nacidos a término. Los prematuros moderados y tardíos, presentan mayor incidencia de distrés respiratorio al nacimiento, como consecuencia por un lado de la interrupción de la maduración pulmonar y por otro, de la inmadurez del sistema inmunitario. Dado que nacen en un estadio precoz de su desarrollo pulmonar, se considera que pueden presentar mayor riesgo de enfermedades respiratorias, especialmente infecciones víricas. La infección respiratoria de origen viral, continúa siendo el motivo principal de consulta y de hospitalización entre los niños menores de un año de vida, independientemente de su edad gestacional al nacimiento. A lo largo de los años, se ha considerado al virus respiratorio sincitial (VRS), seguido de los virus influenza y el rinovirus, como los patógenos más comunes de las infecciones respiratorias en los niños. En la última década, gracias al desarrollo de las técnicas de diagnóstico molecular, se han descrito nuevos virus como el metapneumovirus humano, bocavirus humano y coronavirus. Aunque se conoce el papel inductor del VRS y del rinovirus como desencadenantes de sibilancias y asma a largo plazo en niños a término y en grandes prematuros, esta relación es menos conocida en los prematuros moderados y tardíos.

#### OBJETIVOS

(1) Describir la morbilidad respiratoria debida a infecciones virales en los recién nacidos pretérmino moderados y tardíos durante sus primeros 18 meses de vida. (2) Comparar la incidencia y las características clínicas de las infecciones respiratorias que precisan hospitalización, entre los recién nacidos a término y los recién nacidos prematuros moderados y tardíos. (3) Comparar el desarrollo posterior de episodios de sibilancias



## RESUMEN

recurrentes en los recién nacidos prematuros moderados y tardíos, frente a los nacidos a término.

### **PACIENTES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio prospectivo observacional longitudinal de cohortes, aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Severo Ochoa. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores legales antes de la inclusión en el estudio.

Se incluyeron los niños nacidos desde enero de 2013 a diciembre de 2014, con edad gestacional entre 32<sup>o</sup> y 36<sup>o</sup> semanas (n=202). Se recogieron datos epidemiológicos y clínicos al nacimiento y durante los primeros 18 meses de vida, mediante cuestionarios estandarizados. En caso de precisar hospitalización por infección respiratoria, se realizó estudio virológico (16 virus respiratorios) en muestra de aspirado nasofaríngeo y se recogieron los datos clínicos del episodio. Así mismo, en los niños nacidos a término en el mismo periodo, que precisaron ingreso por infección respiratoria, se les realizó el mismo estudio virológico y se recogieron las mismas variables clínicas y epidemiológicas.

Por otro lado, se analizó el desarrollo de sibilancias recurrentes en los primeros 18 meses de vida, tanto en el grupo de prematuros en estudio, como en un subgrupo de niños nacidos a término en el mismo periodo, todos ellos seguidos de manera ambulatoria.

Para el estudio de variables cualitativas se ha utilizado el test de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas, para comparaciones entre dos grupos, se empleó el test T Student y el test U Mann-Whitney y el test ANOVA de una vía y el test de Kruskal-Wallis para más de dos grupos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Para el estudio de asociaciones entre variables cuantitativas, se ha utilizado el coeficiente de correlación de Spearman o Pearson, según las variables se distribuyan o no según una distribución normal. Se realizó el análisis estadístico mediante el programa SPSS 22.0.

### RESULTADOS

Durante el periodo de seguimiento, presentaron bronquiolitis el 59,4% (120/202), precisaron ingreso por bronquiolitis el 22,2% (45/202) y desarrollaron sibilancias recurrentes el 28,7% (58/202) de los prematuros moderados y tardíos. No se encontraron diferencias significativas respecto a presentar bronquiolitis o sibilancias al analizar el tipo de parto, maduración pulmonar, antecedentes familiares de asma/atopia y alimentación con lactancia materna. La asistencia a guardería multiplicó por 2 el riesgo de bronquiolitis, por 9 el riesgo de precisar ingreso por bronquiolitis y por más de 3 el desarrollo de sibilancias. El tener hermanos en edad escolar, duplicó la posibilidad de tener bronquiolitis, pero no se asoció con precisar ingreso ni con desarrollo posterior de sibilancias. El tabaquismo pasivo se asoció con mayor riesgo de ingreso por bronquiolitis y el ingreso a su vez multiplicó casi por 5 el riesgo de sibilancias recurrentes. Al comparar la morbilidad respiratoria de los niños prematuros con la cohorte de niños nacidos a término, se observó que la prematuridad duplicó el riesgo de presentar bronquiolitis y multiplicó por 7 el riesgo de precisar ingreso por bronquiolitis. Sin embargo, no se asoció de manera independiente al desarrollo posterior de sibilancias recurrentes. Otros factores de riesgo observados asociados con la bronquiolitis y con el ingreso por bronquiolitis, fueron tener hermanos, tener hermanos con antecedentes de asma o atopia y el tabaquismo pasivo. Al analizar los episodios de hospitalización por infección respiratoria en ambos grupos, no se observaron diferencias respecto a la etiología viral ni a los parámetros clínicos, con la excepción de la severidad del episodio, ya que los prematuros presentaron mayor tendencia a precisar oxigenoterapia de alto flujo y requirieron con más frecuencia traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos que los niños nacidos a término.

### CONCLUSIONES

En nuestra población, los prematuros moderados y tardíos, presentan con mayor frecuencia bronquiolitis, ingreso por bronquiolitis y sibilancias recurrentes en sus primeros meses de vida, que los niños nacidos a término. Encontramos algunos factores de riesgo modificables como asistir a guardería y la exposición al humo de tabaco en el domicilio y otros no modificables, como tener hermanos.

## RESUMEN

La prematuridad constituye un factor de riesgo independiente de presentar bronquiolitis y de precisar ingreso por bronquiolitis, pero no de desarrollar sibilancias recurrentes, cuando se compara el grupo de prematuros con el grupo de niños nacidos a término.

Respecto a la severidad de los episodios de hospitalización, la duración del ingreso es similar en prematuros y en niños a término, pero los niños con antecedente de prematuridad precisan con mayor frecuencia traslado a UCIP.

### **DESCRIPTORES**

Prematuros moderados y tardíos; bronquiolitis; episodios de sibilancias recurrentes; infección por VRS, rinovirus.

## ABSTRACT

### BACKGROUND

Moderate preterm newborn, are defined as those born between week 32<sup>o</sup> and 33<sup>6</sup> and late preterm newborn, those born between 34<sup>o</sup> and 36<sup>6</sup> weeks. Both groups represent around 75% of all preterm infants and are increasing in recent years worldwide. Numerous studies show higher respiratory morbidity and mortality in this group of preterm infants compared to full-term infants. Moderate and late preterm infants present a higher incidence of respiratory distress at birth, as a consequence of the interruption of pulmonary maturation and, on the other hand, the immaturity of the immune system. Because they are born at an early stage of their lung development, they are considered to be at increased risk for respiratory diseases, especially viral infections. Viral respiratory infection continues to be the main reason for consultation and hospitalization among children under one year of age, regardless of their gestational age at birth. Over the years, respiratory syncytial virus (RSV) has been considered, followed by influenza viruses and rhinovirus, as the most common pathogens of respiratory infections in children. In the last decade, due to the development of molecular diagnostic techniques, new viruses such as human metapneumovirus, human bocavirus and coronavirus have been described. Although the role of RSV and rhinovirus as triggers for wheezing and long-term asthma in term infants and in extremely preterm infants is known, there is not enough evidence in moderate and late preterm infants.

### AIMS

(1) To describe respiratory morbidity due to viral infections in moderate and late preterm infants during their first 18 months of life. (2) To compare the incidence and clinical characteristics of respiratory viral infections requiring hospitalization, between term infants and moderate and late preterm infants. (3) To compare the subsequent development of episodes of recurrent wheezing in moderate and late preterm infants, compared to those born at term.

## ABSTRACT

### PATIENTS AND METHODS

A prospective observational, longitudinal cohort study was carried out, approved by the Ethics and Research Committee of Severo Ochoa University Hospital. The informed consent of the parents or legal guardians was obtained prior to inclusion in the study.

Children born between January 2013 and December 2014, with gestational age between 32<sup>o</sup> and 36<sup>6</sup> weeks (n = 202) were included. Epidemiological and clinical data were collected at birth and during the first 18 months of life, using standardized questionnaires. In case of hospitalization for respiratory infection, a virological study (16 respiratory viruses) was performed on a nasopharyngeal aspirate sample and the clinical data of the episode were collected. Likewise, in children born at term in the same period who required admission for respiratory infection, the same virological study was performed and the same clinical and epidemiological variables were collected.

Furthermore, we analyzed the development of recurrent wheezing in the first 18 months of life, both in the preterm group under study and in a subgroup of children born at term in the same period, all of them followed in outpatient clinic.

For the study of qualitative variables Chi square test and Fisher exact test were used. In the case of quantitative variables, Student's T test, Mann-Whitney U test, were used for comparisons between two groups. One-way ANOVA test and Kruskal-Wallis test were used for comparisons between more than two groups. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. For the study of associations between quantitative variables, the Spearman or Pearson correlation coefficient has been used, depending on whether the variables are distributed or not according to a normal distribution. Statistical analysis was performed using SPSS 22.0

### RESULTS

During the follow-up period, in the group of moderate and late preterm infants, 59.4% (120/202) presented bronchiolitis, 22.2% (45/202) were hospitalized due to bronchiolitis and 28.7% (58/202) developed recurrent wheezing. No significant differences were found associated to bronchiolitis or wheezing when analyzing the type of delivery, lung maturation, family history of asthma / atopy and breastfeeding. Day care attendance increased the risk of bronchiolitis by 2, by 9 the risk of hospital admission due to

## ABSTRACT

bronchiolitis, and by more than 3 the development of wheezing. School-age siblings doubled the risk for bronchiolitis, but was not associated with hospital admission or with development of wheezing disorder. Passive smoking was associated with a higher risk of admission for bronchiolitis and admission itself, increased the risk of recurrent wheezing by almost 5. When comparing the respiratory morbidity of preterm infants with the cohort of infants born at term, it was observed that prematurity doubled the risk of bronchiolitis and multiplied by 7 the risk of hospital admission for bronchiolitis. However, prematurity was not independently associated with the development of recurrent wheezing. Other risk factors associated with bronchiolitis and admission for bronchiolitis were having siblings, having siblings with a history of asthma or atopy and passive smoking. When analyzing the hospitalization episodes due to respiratory infection in both groups (preterm infants and full-term infants), no differences were observed regarding viral etiology or clinical parameters, with the exception of the severity of the episode. Preterm infants had a greater tendency to require high flow oxygen therapy and were referred to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) more frequently than children born at term.

## CONCLUSIONS

In our population, moderate and late preterm infants present bronchiolitis, hospital admission due to bronchiolitis and recurrent wheezing in their first 18 months of life more frequently than infants born full-term. We found some modifiable risk factors such as attending daycare and exposure to tobacco smoke at home and others not modifiable, such as having siblings.

Prematurity is an independent risk factor for the development of bronchiolitis and hospital admission due to bronchiolitis, but not for developing recurrent wheezing when comparing the group of preterm infants with the group of children born at term. Regarding the severity of the hospitalization episodes, the length of hospital stay is similar in preterm infants and in term infants, but children born preterm require transfer to PICU more frequently.

## ABSTRACT

### **DESCRIPTORS**

Moderate and late preterm infants; bronchiolitis; recurrent wheezing disorder; RSV infection, rinovirus infection.





## ÍNDICE GENERAL

LISTA DE TABLAS	Pág. 23
LISTA DE FIGURAS	Pág. 26
LISTA DE ABREVIATURAS	Pág. 34
1. Introducción	Pág. 38
2. Objetivos	Pág. 82
3. Pacientes y métodos	Pág. 85
4. Resultados	Pág. 96
5. Discusión	Pág. 180
6. Conclusiones	Pág. 206
7. Referencias bibliográficas	Pág. 210
8. Anexos	Pág. 232

## ÍNDICE DETALLADO

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	38
	39
<b>1. Recién nacido pretérmino moderado y tardío</b>	
1.1. Concepto	39
1.2. Epidemiología	41
<b>2. Morbilidad respiratoria en periodo neonatal</b>	43
2.1. Distrés respiratorio al nacimiento	43
2.2. Maduración pulmonar con corticoides	45
<b>3. Morbilidad respiratoria en el lactante prematuro</b>	46
3.1. Bronquiolitis	47
3.1.1. Concepto	47
3.1.2. Epidemiología y etiología	47
3.1.2.1. Tasa de ingreso	47
3.1.2.2. Factores de riesgo	48
3.1.2.3. Agentes virales implicados	48
3.1.2.4. Estacionalidad de los virus	49
3.1.3. Manifestaciones clínicas	50
3.2. Episodios de sibilancias	51
3.2.1. Concepto	51
3.2.2. Epidemiología y etiología	52
3.2.2.1. Tasa de ingreso	52
3.2.2.2. Factores de riesgo	52
3.2.2.3. Etiología	53
3.2.2.4. Estacionalidad de los virus	54
3.2.3. Manifestaciones clínicas	55
<b>4. Virus respiratorios</b>	56
4.1. Virus respiratorio sincitial	56
4.1.1. Características virológicas	56
4.1.2. Epidemiología	57
4.1.3. Clínica	58
4.1.4. Diagnóstico	59

4.2. Rinovirus	59
4.2.1. Características virológicas	59
4.2.2. Epidemiología	60
4.2.3. Clínica	60
4.2.4. Diagnóstico	61
4.2. Metapneumovirus humano	62
4.2.3. Características virológicas	62
4.2.4. Epidemiología	62
4.2.5. Clínica	63
4.2.6. Diagnóstico	63
4.3. Coronavirus	64
4.3.3. Características virológicas	64
4.3.4. Epidemiología	65
4.3.5. Clínica	65
4.3.6. Diagnóstico	65
4.4. Bocavirus	66
4.4.3. Características virológicas	66
4.4.4. Epidemiología	66
4.4.5. Clínica	67
4.4.6. Diagnóstico	67
4.5. Adenovirus	68
4.5.3. Características virológicas	68
4.5.4. Epidemiología	69
4.5.5. Clínica	70
4.5.6. Diagnóstico	70
4.6. Influenza	70
4.6.3. Características virológicas	70
4.6.4. Epidemiología	71
4.6.5. Clínica	73
4.6.6. Diagnóstico	75
4.7. Parainfluenza	75
4.7.3. Características virológicas	75
4.7.4. Epidemiología	76

4.7.5. Clínica	77
4.7.6. Diagnóstico	78
4.8. Enterovirus	78
4.8.3. Características virológicas	78
4.8.4. Epidemiología	78
4.8.5. Clínica	79
4.8.6. Diagnóstico	79
<b>II. OBJETIVOS</b>	82
1. Objetivo principal	83
2. Objetivos secundarios	83
<b>III. PACIENTES Y MÉTODOS</b>	85
1. Diseño del estudio	86
2. Ámbito del estudio	86
3. Sujetos de estudio	87
3.1. Criterios de inclusión	87
3.2. Criterios de exclusión	87
4. Grupo control	87
4.1. Recién nacidos a término	87
4.2. Cohorte de seguimiento	87
5. Recogida de datos	88
5.1. Identificación del paciente	88
5.2. Recogida de datos epidemiológicos	88
5.3. Recogida de aspirado nasofaríngeo para detección de virus	88
5.4. Recogida de datos clínicos de infección respiratoria	89
6. Definición de las variables	89
6.1. Variables epidemiológicas y de seguimiento en consulta	89
6.1.1. Variables cuantitativas	89
6.1.2. Variables cualitativas	90
6.2. Variables recogidas durante la hospitalización por infección respiratoria	91
6.2.1. Variables cuantitativas	91
6.2.2. Variables cualitativas	92
7. Estudio virológico	93
8. Análisis de datos	94

8.1. Análisis estadístico	94
<b>IV. RESULTADOS</b>	96
1. Descripción general de los pacientes incluidos en el estudio	97
2. Descripción general de la cohorte de niños prematuros moderados y tardíos	98
2.1. Antecedentes familiares	98
2.2. Exposición a humo de tabaco	99
2.3. Datos epidemiológicos	99
2.4. Datos antropométricos	101
2.5. Datos perinatales	101
2.6. Seguimiento de los niños prematuros moderados y tardíos	105
2.6.1. Alimentación	105
2.6.2. Asistencia a guardería	107
2.6.3. Alergia alimentaria y dermatitis atópica	107
2.7. Patología respiratoria	108
2.7.1. Bronquiolitis	108
2.7.2. Episodios de sibilancias	110
2.8. Análisis de factores de riesgo de bronquiolitis, ingreso por bronquiolitis y desarrollo de sibilancias	110
2.8.1. Factores de riesgo de bronquiolitis	110
2.8.2. Factores de riesgo de ingreso por bronquiolitis	117
2.8.3. Factores de riesgo asociados al desarrollo de sibilancias	122
2.8.3.1. Factores de riesgo asociados al desarrollo de sibilancias ocasionales	122
2.8.3.2. Factores de riesgo asociados al desarrollo de sibilancias recurrentes	129
3. Episodios de hospitalización por infección respiratoria en el grupo de prematuros en estudio y en el grupo de niños nacidos a término	135
3.1. Datos epidemiológicos	136
3.2. Ingresos múltiples	137
3.3. Exposición a humo de tabaco	137
3.4. Antecedentes familiares	138
3.5. Antecedentes personales	139
3.6. Estacionalidad	139
3.7. Características clínicas de los episodios	140
3.8. Pruebas complementarias	143

3.9. Diagnóstico	147
3.10. Tratamiento	148
3.11. Duración de ingreso	149
3.12. Traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos	150
3.13. Asociación de virus y criterios de gravedad	151
4. Seguimiento ambulatorio del grupo de prematuros y del grupo de nacidos a término en Primaria	157
4.1. Datos epidemiológicos	157
4.2. Antecedentes familiares	159
4.3. Exposición a humo de tabaco	161
4.4. Morbilidad respiratoria	162
4.4.1. Bronquiolitis	162
4.4.2. Episodios de sibilancias	163
4.4.3. Tratamiento de mantenimiento de sibilancias de repetición	164
4.5. Análisis de factores de riesgo de bronquiolitis, ingreso por bronquiolitis y desarrollo de sibilancias	166
4.5.1. Factores de riesgo de bronquiolitis	166
4.5.2. Factores de riesgo de ingreso por bronquiolitis	170
4.5.3. Factores de riesgo asociados al desarrollo de sibilancias	174
<b>V. DISCUSIÓN</b>	180
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	206
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	210
<b>VIII. ANEXOS</b>	232
ANEXO 1: EVALUACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	233
ANEXO 2: DOCUMENTO DE INFORMACIÓN A LOS PADRES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	234
ANEXO 3: DOCUMENTO DE RECOGIDA DE DATOS	237
ANEXO 4: CERTIFICACIÓN BECA DE INVESTIGACIÓN AEPED	240
ANEXO 5: ARTÍCULOS PUBLICADOS	241

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1</b>	Identificación y frecuencia de los virus detectados en niños ingresados por bronquiolitis	49
<b>Tabla 2</b>	Causas de sibilancias en la infancia	53
<b>Tabla 3</b>	Características de las infecciones respiratorias por rinovirus	61
<b>Tabla 4</b>	Importancia clínica de los coronavirus humanos	64
<b>Tabla 5</b>	Características clínicas asociadas a las infecciones por hBoV, RSV, AD y RV	67
<b>Tabla 6</b>	Características clínicas de los diferentes serotipos de adenovirus	69
<b>Tabla 7</b>	Tasas de hospitalización por influenza	74
<b>Tabla 8</b>	Comparación clínica de los pacientes hospitalizados con infección por virus influenza y por VRS	74
<b>Tabla 9</b>	Porcentaje de antecedentes familiares de asma y/o atopia	98
<b>Tabla 10</b>	Distribución por semanas de edad gestacional al nacimiento	99
<b>Tabla 11</b>	Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo bronquiolitis en prematuros moderados y tardíos (análisis univariado)	113
<b>Tabla 12</b>	Comparación de prematuros con y sin bronquiolitis	116
<b>Tabla 13</b>	Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de bronquiolitis en prematuros moderados y tardíos (análisis multivariable)	117
<b>Tabla 14</b>	Factores asociados de forma estadísticamente significativa con presentar ingreso por bronquiolitis en prematuros moderados y tardíos (análisis univariado)	120
<b>Tabla 15</b>	Comparación de prematuros que precisaron ingreso por bronquiolitis y que no precisaron ingreso	121

<b>Tabla 16</b>	Factores asociados de forma estadísticamente significativa con presentar ingreso por bronquiolitis en prematuros moderados y tardíos (análisis multivariable)	122
<b>Tabla 17</b>	Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de sibilancias ocasionales en prematuros moderados y tardíos (análisis univariado)	126
<b>Tabla 18</b>	Comparación entre los prematuros que desarrollaron sibilancias ocasionales y los que no lo hicieron	128
<b>Tabla 19</b>	Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de sibilancias ocasionales en prematuros moderados y tardíos (análisis multivariable)	129
<b>Tabla 20</b>	Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de sibilancias recurrentes en prematuros moderados y tardíos (análisis univariado)	133
<b>Tabla 21</b>	Comparación entre los prematuros que desarrollaron sibilancias recurrentes y los que no lo hicieron	134
<b>Tabla 22</b>	Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de sibilancias recurrentes en prematuros moderados y tardíos (análisis multivariable)	135
<b>Tabla 23</b>	Factores asociados de forma estadísticamente significativa con presentar bronquiolitis en prematuros y niños a término (análisis univariado)	169
<b>Tabla 24</b>	Comparación entre niños que presentaron Bronquiolitis y los que no la presentaron	169
<b>Tabla 25</b>	Factores de riesgo asociados de forma estadísticamente significativa a bronquiolitis en prematuros y niños a término (análisis multivariable)	170
<b>Tabla 26</b>	Factores asociados de forma estadísticamente significativa con precisar ingreso por bronquiolitis en prematuros y niños a término (análisis univariado)	173
<b>Tabla 27</b>	Comparación entre niños que ingresaron por bronquiolitis y los que no ingresaron	173
<b>Tabla 28</b>	Factores de riesgo asociados de forma estadísticamente significativa a ingreso por bronquiolitis (análisis multivariable)	174
<b>Tabla 29</b>	Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de sibilancias recurrentes en prematuros y niños a término (análisis univariado)	176
<b>Tabla 30</b>	Comparación entre niños que presentaron sibilancias recurrentes y los que no las presentaron	177
<b>Tabla 31</b>	Factores de riesgo asociados de forma estadísticamente significativa a sibilancias recurrentes (análisis multivariable)	178





## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Incidencia de RN pretérminos USA, 2002-2012 <sup>2</sup>	39
<b>Figura 2</b>	Evolución de la tasa de prematuridad en un Hospital terciario español <sup>3</sup>	40
<b>Figura 3</b>	Definición de recién nacido pretérmino moderado y tardío <sup>5</sup>	40
<b>Figura 4</b>	Distribución de nacimientos pretérmino por edad gestacional: USA 2008 <sup>7</sup>	41
<b>Figura 5</b>	Porcentaje de prematuros moderados y tardíos por edad materna <sup>12</sup>	42
<b>Figura 6</b>	Incidencia de gemelaridad en prematuros tardíos, USA 2012 <sup>13</sup>	42
<b>Figura 7</b>	Incidencia de distrés respiratorio según edad gestacional <sup>15</sup>	44
<b>Figura 8</b>	Tratamientos respiratorios e ingreso en Cuidados Intensivos Neonatales <sup>4</sup>	44
<b>Figura 9</b>	Distribución mensual de las infecciones por rinovirus <sup>48</sup>	49
<b>Figura 10</b>	Distribución mensual de las infecciones por hBoV, VRS, hMPV, RV <sup>39</sup>	50
<b>Figura 11</b>	Factores de riesgo en niños ingresados en UCIP vs niños ingresados en planta de hospitalización <sup>57</sup>	51
<b>Figura 12</b>	Frecuencia de infecciones virales en episodios de sibilancias, estratificado por edad <sup>71</sup>	54
<b>Figura 13</b>	Distribución mensual de los episodios de sibilancias, según el virus originario <sup>71</sup>	55
<b>Figura 14</b>	Virus Respiratorio Sincitial	56
<b>Figura 15</b>	Rinovirus	59
<b>Figura 16</b>	Metapneumovirus humano	62

<b>Figura 17</b>	Coronavirus humano	64
<b>Figura 18</b>	Bocavirus humano	66
<b>Figura 19</b>	Adenovirus	68
<b>Figura 20</b>	Distribución anual de las infecciones por adenovirus	70
<b>Figura 21</b>	Influenza virus	72
<b>Figura 22</b>	Prevalencia de comorbilidades en pacientes hospitalizados por influenza A en 2012-2013 <sup>150</sup>	73
<b>Figura 23</b>	Virus parainfluenza	76
<b>Figura 24</b>	Frecuencia relativa de los distintos tipos de virus parainfluenza humanos <sup>162</sup>	76
<b>Figura 25</b>	Distribución estacional de los distintos tipos de parainfluenza <sup>162</sup>	77
<b>Figura 26</b>	Enterovirus	78
<b>Figura 27</b>	Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio	97
<b>Figura 28</b>	Procedencia geográfica de las madres de los RN prematuros	98
<b>Figura 29</b>	Porcentaje de fumadores en domicilio (A) y de madres fumadoras (B)	99
<b>Figura 30</b>	Distribución por semanas de edad gestacional al nacimiento	100
<b>Figura 31</b>	Distribución mensual de nacimientos de niños prematuros moderados y tardíos, 2013-2014	100
<b>Figura 32</b>	Tipo de parto en prematuros moderados y tardíos	101
<b>Figura 33</b>	Porcentaje de recién nacidos prematuros gemelares	102

<b>Figura 34</b>	Porcentaje de recién nacidos que reciben maduración pulmonar	102
<b>Figura 35</b>	Necesidad de reanimación al nacimiento	103
<b>Figura 36</b>	Frecuencia y tipo de distrés respiratorio al nacimiento	103
<b>Figura 37</b>	Porcentaje de niños con necesidad de asistencia respiratoria al nacimiento	104
<b>Figura 38</b>	Duración media (horas) de asistencia respiratoria	105
<b>Figura 39</b>	Tipo de lactancia recibida en los primeros 12 meses	106
<b>Figura 40</b>	Evolución de la tasa de lactancia materna en los primeros 18 meses	106
<b>Figura 41</b>	Asistencia a guardería en primeros 18 meses de vida	107
<b>Figura 42</b>	Incidencia de alergias alimentarias	108
<b>Figura 43</b>	Incidencia de dermatitis atópica	108
<b>Figura 44</b>	Frecuencia de bronquiolitis total y de ingreso por bronquiolitis	109
<b>Figura 45</b>	Edad (mediana) de los niños en el momento de presentar bronquiolitis, al ingreso y al ingreso UCIP	109
<b>Figura 46</b>	Presencia de episodios de sibilancias ocasionales y recurrentes en primeros 18 meses	110
<b>Figura 47</b>	Frecuencia de bronquiolitis en prematuros con hermanos y sin hermanos	111
<b>Figura 48</b>	Asociación de bronquiolitis con antecedentes de asma/atopia en hermanos	112
<b>Figura 49</b>	Asociación de bronquiolitis con asistencia a guardería en primeros 18 meses	112
<b>Figura 50</b>	Asociación de bronquiolitis en niños que acuden a guardería en primeros 6 m y en los que no acuden	113

<b>Figura 51</b>	Frecuencia de bronquiolitis en prematuros moderados y en prematuros tardíos	114
<b>Figura 52</b>	Necesidad de reanimación al nacimiento en niños con bronquiolitis y sin bronquiolitis	115
<b>Figura 53</b>	Asociación de ingreso por bronquiolitis a existencia de fumadores en domicilio	118
<b>Figura 54</b>	Asociación de ingreso por bronquiolitis a padre fumador	118
<b>Figura 55</b>	Ingreso por bronquiolitis según edad de inicio de guardería	119
<b>Figura 56</b>	Ingreso por bronquiolitis en los que acuden a guardería en primeros 6 m y en los que no	119
<b>Figura 57</b>	Ingreso por bronquiolitis en el grupo que recibió corticoides antenatales y en el que no los recibió	120
<b>Figura 58</b>	Frecuencia de sibilancias ocasionales en prematuros moderados y tardíos	123
<b>Figura 59</b>	Frecuencia de sibilancias ocasionales en niños con hermanos asmáticos y no asmáticos	124
<b>Figura 60</b>	Frecuencia de sibilancias ocasionales en niños que acudieron a guardería y en los que no acudieron	124
<b>Figura 61</b>	Frecuencia de sibilancias ocasionales en niños que precisaron ingreso por bronquiolitis y en los que no	125
<b>Figura 62</b>	Frecuencia de sibilancias ocasionales en niños que ingresaron en UCIP y en los que no ingresaron en UCIP	126
<b>Figura 63</b>	Frecuencia de sibilancias ocasionales en niños que precisaron asistencia respiratoria al nacimiento	127
<b>Figura 64</b>	Frecuencia de sibilancias recurrentes en prematuros moderados y tardíos	130
<b>Figura 65</b>	Frecuencia de sibilancias recurrentes en niños con hermanos asmáticos y no asmáticos	130
<b>Figura 66</b>	Frecuencia de sibilancias recurrentes en niños que acudieron a guardería y en los que no acudieron	131
<b>Figura 67</b>	Frecuencia de sibilancias recurrentes en niños que precisaron ingreso por bronquiolitis y en los que no	132

<b>Figura 68</b>	Frecuencia de sibilancias recurrentes en los que precisaron ingreso en UCIP y en los que no	132
<b>Figura 69</b>	Frecuencia de sibilancias recurrentes en niños que recibieron lactancia materna hasta los 12 meses	133
<b>Figura 70</b>	Distribución por sexo en el grupo de prematuros y en el de no prematuros	136
<b>Figura 71</b>	Edad media (meses) al ingreso en ambos grupos	137
<b>Figura 72</b>	Exposición a tabaco en domicilio en ambos grupos	138
<b>Figura 73</b>	Antecedentes familiares de asma y atopia en ambos grupos	138
<b>Figura 74</b>	Antecedentes personales de asma, dermatitis atópica y alergia alimentaria en ambos grupos	139
<b>Figura 75</b>	Estacionalidad de los episodios de ingreso en ambos grupos	140
<b>Figura 76</b>	Temperatura máxima (media) durante el ingreso en ambos grupos	141
<b>Figura 77</b>	Duración de la fiebre (días) durante el ingreso en ambos grupos	141
<b>Figura 78</b>	Presencia de fiebre según el virus aislado	142
<b>Figura 79</b>	Presencia de hipoxia asociada en ambos grupos	142
<b>Figura 80</b>	Duración media de hipoxia (días) en ambos grupos	143
<b>Figura 81</b>	Radiografía de tórax alterada o normal en ambos grupos	143
<b>Figura 82</b>	Cifra media de leucocitos en ambos grupos	144
<b>Figura 83</b>	Cifra media de PCR máxima (mg/L) durante el ingreso en ambos grupos	145
<b>Figura 84</b>	Porcentaje de coinfecciones en ambos grupos	146

<b>Figura 85</b>	Virus aislados en los episodios de infección respiratoria en ambos grupos	147
<b>Figura 86</b>	Diagnóstico al ingreso (%) en ambos grupos	147
<b>Figura 87</b>	Porcentaje de niños prematuros y de niños a término que recibió tratamiento antibiótico en el ingreso	148
<b>Figura 88</b>	Porcentaje de niños prematuros y de niños a término que precisó oxigenoterapia de alto flujo	149
<b>Figura 89</b>	Duración media (días) del ingreso en ambos grupos	149
<b>Figura 90</b>	Porcentaje de niños prematuros y de niños a término que precisaron traslado a UCIP	150
<b>Figura 91</b>	Virus aislados en niños que precisaron traslado a UCIP	151
<b>Figura 92</b>	Duración media (días) del ingreso en niños con antecedente de prematuridad en infección por VRS	152
<b>Figura 93</b>	Duración media (días) del ingreso en niños nacidos a término en infección por VRS	152
<b>Figura 94</b>	Duración media (días) del ingreso en niños con antecedente de prematuridad en infección por RV	153
<b>Figura 95</b>	Duración media (días) del ingreso en niños nacidos a término en infección por RV	154
<b>Figura 96</b>	Aislamiento de VRS en prematuros que precisaron traslado a UCIP y en los que no	155
<b>Figura 97</b>	Aislamiento de VRS en niños a término que precisaron traslado a UCIP y en los que no	155
<b>Figura 98</b>	Aislamiento de rinovirus en prematuros que precisaron traslado a UCIP y en los que no	156
<b>Figura 99</b>	Distribución de niños prematuros y a término en el estudio de seguimiento ambulatorio	157
<b>Figura 100</b>	Distribución por sexo en ambos grupos	158
<b>Figura 101</b>	Distribución según procedencia de la madre en ambos grupos	158

<b>Figura 102</b>	Antecedentes maternos de asma y/o atopia en ambos grupos	159
<b>Figura 103</b>	Antecedentes paternos de asma y/o atopia en ambos grupos	160
<b>Figura 104</b>	Antecedentes de asma y/o atopia de los hermanos en ambos grupos	161
<b>Figura 105</b>	Porcentaje de fumadores en domicilio en ambos grupos	161
<b>Figura 106</b>	Porcentaje de bronquiolitis (total) en ambos grupos	162
<b>Figura 107</b>	Porcentaje de bronquiolitis ambulatoria e ingreso por bronquiolitis en ambos grupos	163
<b>Figura 108</b>	Desarrollo de sibilancias en ambos grupos	163
<b>Figura 109</b>	Número (media) de episodios de sibilancias en ambos grupos	164
<b>Figura 110</b>	Porcentaje de niños que recibieron tratamiento de mantenimiento en ambos grupos	165
<b>Figura 111</b>	Porcentaje de niños que recibieron tratamiento con budesonida en ambos grupos	165
<b>Figura 112</b>	Porcentaje de niños que recibieron tratamiento con montelukast en ambos grupos	166
<b>Figura 113</b>	Asociación de prematuridad al desarrollo de bronquiolitis	167
<b>Figura 114</b>	Asociación de tener o no tener hermanos al desarrollo de bronquiolitis	167
<b>Figura 115</b>	Asociación de tener o no hermanos con asma/atopia al desarrollo de bronquiolitis	168
<b>Figura 116</b>	Asociación de tabaquismo pasivo al desarrollo de bronquiolitis	168
<b>Figura 117</b>	Asociación de prematuridad al ingreso por bronquiolitis	171
<b>Figura 118</b>	Asociación de tener o no hermanos al ingreso por bronquiolitis	171



<b>Figura 119</b>	Asociación de tener o no hermanos con asma/atopia al ingreso por bronquiolitis	172
<b>Figura 120</b>	Asociación de tabaquismo pasivo al ingreso por bronquiolitis	172
<b>Figura 121</b>	Asociación de prematuridad al desarrollo de sibilancias recurrentes	175
<b>Figura 122</b>	Asociación de tener o no hermanos al desarrollo de sibilancias recurrentes	175
<b>Figura 123</b>	Asociación de ingreso por bronquiolitis al desarrollo de sibilancias recurrentes	176

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADN (DNA)</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ARN (RNA)</b>	Ácido ribonucleico
<b>CIR</b>	Crecimiento intrauterino retardado
<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>cm</b>	Centímetros
<b>CPAP</b>	Continuous Positive Airway Pressure: presión continua positiva al final de la espiración
<b>DS</b>	Desviación estándar
<b>EISL</b>	Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes
<b>EMH</b>	Enfermedad de membrana hialina
<b>EV</b>	Enterovirus
<b>FLU</b>	Virus influenza
<b>g</b>	Gramos
<b>hAdV</b>	Adenovirus humano
<b>hBoV</b>	Bocavirus humano
<b>hCoV</b>	Coronavirus humano
<b>hMPV</b>	Metapneumovirus humano
<b>hPIV</b>	Virus parainfluenza
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>IgE</b>	Inmunoglobulina E
<b>IL</b>	Interleuquina
<b>INSURE</b>	Intubación para administración de surfactante y extubación
<b>ISAAC</b>	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
<b>Kg</b>	Kilogramos
<b>L</b>	litros
<b>LM</b>	Lactancia materna
<b>LME</b>	Lactancia materna exclusiva
<b>Lmixta</b>	Lactancia mixta
<b>mcg</b>	Microgramos

<b>mg/L</b>	Miligramos/Litro
<b>M</b>	Meses
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>p</b>	Percentil
<b>PCR*</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PIP</b>	Presión positiva intermitente
<b>p NS</b>	p no significativa
<b>RNT</b>	Recién nacido a término
<b>RNPT</b>	Recién nacido pretérmino
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>RT-PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
<b>RV</b>	Rinovirus
<b>SDR</b>	Síndrome de distrés respiratorio
<b>TTRN</b>	Taquipnea transitoria del recién nacido
<b>UCIP</b>	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
<b>VM</b>	Ventilación mecánica
<b>VRS</b>	Virus respiratorio sincitial
<b>vs</b>	Versus





## I. INTRODUCCIÓN

## I. INTRODUCCIÓN

### 1. RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO MODERADO Y TARDÍO

#### 1.1. CONCEPTO

La prematuridad es un problema creciente a nivel mundial, debido en parte al cambio de estilo de vida de las sociedades desarrolladas, a la mayor edad de la mujer gestante y al incremento del empleo de técnicas de reproducción asistida. Por ello, los recién nacidos prematuros han aumentado de manera significativa en los últimos años<sup>1</sup>, con una incidencia estable de un 5-12% en los países desarrollados en la última década<sup>2</sup> (Fig.1). Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, la tasa de prematuridad en nuestro país, está en torno a 7,5-8%<sup>3</sup> (Fig.2). Además del porcentaje absoluto de partos prematuros, la supervivencia de estos niños, especialmente de los grandes prematuros se ha incrementado enormemente.

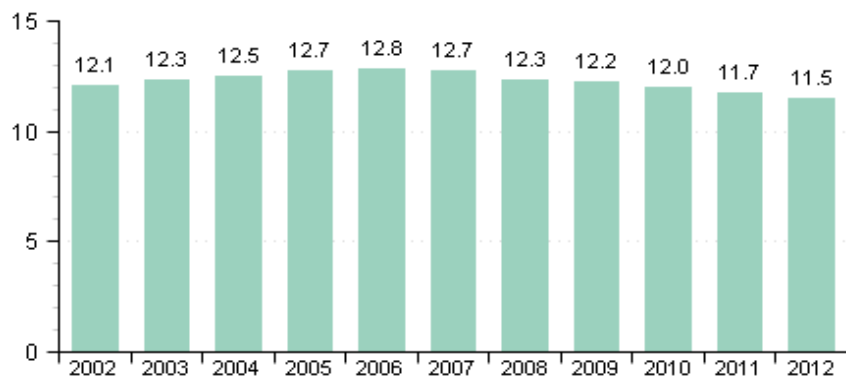


Fig.1. Incidencia de recién nacidos pretérmino, 2002-2012, USA. Reproducido de referencia<sup>2</sup>.

## INTRODUCCIÓN

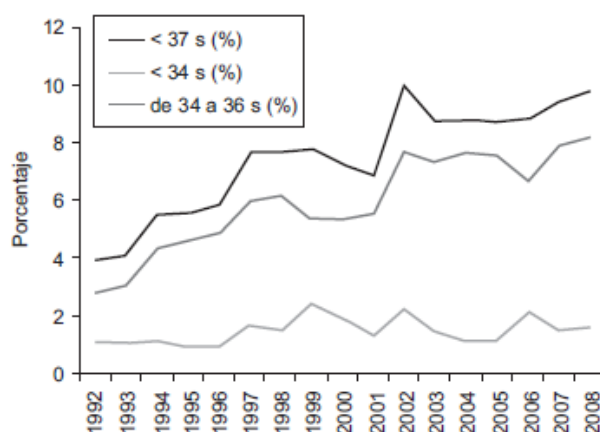


Figura 2. Evolución de la tasa de prematuridad en un Hospital Español Terciario. (Barcelona). Reproducido de referencia<sup>3</sup>.

Todo ello hace necesario el desarrollo paralelo de la neonatología para satisfacer las necesidades de estos pacientes, así como el estudio y cuidado de las patologías secundarias derivadas de la prematuridad. Dado el amplio espectro de edades gestacionales en las que hoy en día sobreviven los niños pretérmino, se hace necesario clasificar a los recién nacidos prematuros por grupos, en función de sus similares características, sus posibilidades de supervivencia y la patología más frecuente que les afecta.

Se define como recién nacido pretérmino moderado, al niño/a que nace entre la semana 32<sup>o</sup> y la 33<sup>o</sup> de edad gestacional<sup>4</sup> y recién nacido pretérmino tardío, al que nace entre las 34<sup>o</sup> y las 36<sup>o</sup> semanas de gestación<sup>5</sup> (Fig.3)

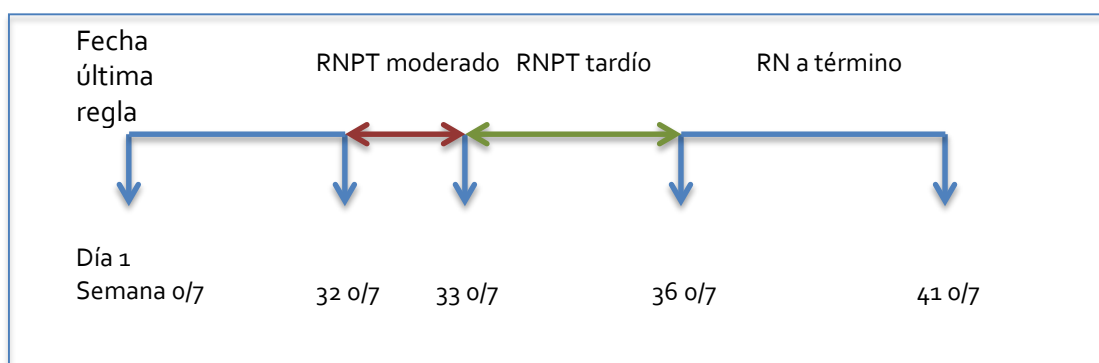


Figura 3. Definición de recién nacido pretérmino moderado y tardío. Adaptación de Engle W. Reproducido de referencia<sup>5</sup>



## INTRODUCCIÓN

### 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La prematuridad es la primera causa de morbilidad neonatal e infantil, fundamentalmente en países desarrollados<sup>6</sup>. El grupo de prematuros moderados y tardíos, constituye de manera global, alrededor del 80-84%<sup>7</sup> de todos los recién nacidos prematuros (nacidos antes de la semana 37) (Fig.4) y está aumentando en los últimos años en los países más industrializados<sup>8</sup>.

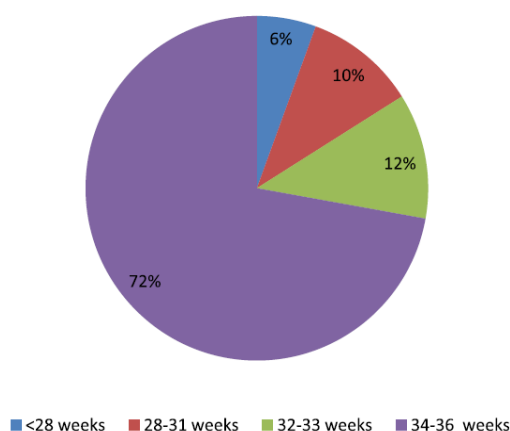


Fig.4. Distribución de nacimientos pretérmino por edad gestacional: USA 2008. Reproducido de referencia<sup>7</sup>.

Aunque presentan una patología menos compleja que los grandes prematuros (nacidos con edad gestacional inferior a 32 semanas), numerosos estudios, fundamentalmente en la última década, reflejan una mayor morbi-mortalidad respiratoria, en el grupo de prematuros moderados y tardíos en comparación con los nacidos a término (entre semana 37 y la 41)<sup>9</sup>. En un estudio norteamericano muestran mortalidad precoz (1ª semana de vida), tardía (primer mes) y postneonatal (primer año de vida), seis, tres y dos veces superior respectivamente en los prematuros tardíos comparado con los nacidos a término<sup>10</sup>. Por lo tanto, la prematuridad tardía se describe en la literatura internacional como un problema de salud pública creciente<sup>11</sup>.

En España, los datos publicados reflejan tasas de prematuridad tardía muy similares, con un incremento de la prematuridad global del 3.9% en 1992 al 9.8% en 2008, a

## INTRODUCCIÓN

expensas del incremento de prematuros tardíos, mientras que los de edad gestacional inferior mantienen una incidencia estable<sup>3</sup>. La causa del incremento en la tasa de prematuridad tardía, se relaciona con diversos factores como la inducción de parto y cesárea electiva, la edad materna avanzada en primíparas, la mayor frecuencia de técnicas de reproducción asistida, y las gestaciones múltiples<sup>11</sup>. Todos estos factores se encuentran relacionados entre sí. La edad materna avanzada se asocia a más complicaciones obstétricas, que con frecuencia son indicación para finalizar la gestación antes de tiempo<sup>12</sup> (Fig.5).

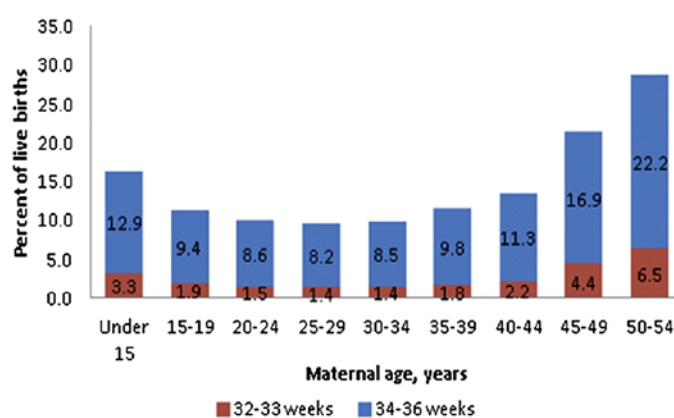


Fig.5. Porcentaje de prematuros moderados y tardíos por edad materna. Reproducido de referencia<sup>12</sup>

También el aumento de la edad materna se asocia con mayor utilización de las técnicas de reproducción asistida, que a su vez aumentan la probabilidad de una gestación múltiple <sup>13</sup>(Fig.6).

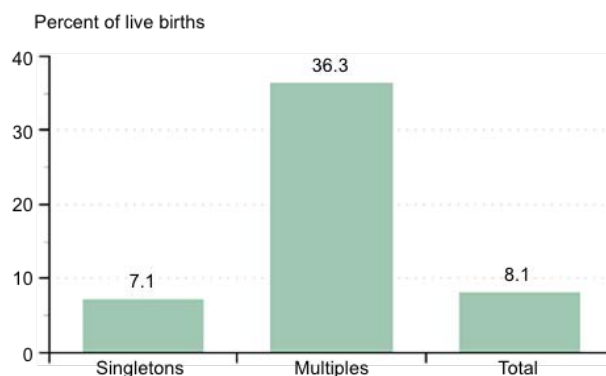


Fig.6. Incidencia de gemelaridad en prematuros tardíos: Estados Unidos 2012. Reproducido de referencia<sup>13</sup>.

### 2. MORBILIDAD RESPIRATORIA EN PERIODO NEONATAL

El desarrollo pulmonar normal consta de varios periodos bien definidos, desde el embrionario al sacular (de las 24 a las 36 semanas), finalizando con el alveolar (a partir de la semana 36). En este último periodo, que continúa tras el nacimiento, se completa el desarrollo alveolar y en él tiene lugar la maduración pulmonar más rápida.

El recién nacido pretérmino moderado-tardío, nace por tanto en la transición entre el periodo sacular y el alveolar. Otros factores que pueden contribuir a un peor desarrollo pulmonar además de la prematuridad, son determinados factores prenatales (cesárea, tabaco durante la gestación, hipertensión, diabetes) así como postnatales (retraso en el crecimiento en los prematuros, respuesta inmune inmadura).

#### 2.1. DISTRÉS RESPIRATORIO AL NACIMIENTO

Dentro de la morbilidad neonatal asociada a la prematuridad tardía, la patología respiratoria es una de las más prevalentes y dentro de ella, la taquipnea transitoria del recién nacido, es el diagnóstico más frecuente. Los prematuros moderados y tardíos presentan mayor incidencia de distrés respiratorio leve-moderado y también severo (aquel que precisa ventilación mecánica invasiva o no invasiva) al nacimiento, comparado con los nacidos a término<sup>14</sup>. Esto es consecuencia, por un lado de la interrupción de la maduración pulmonar, con el resultado de una menor capacidad residual funcional, menor complianza y disminución del flujo espiratorio y por otro lado de la inmadurez del sistema inmunitario y la interrupción de la transferencia de anticuerpos protectores maternos<sup>15</sup> (Fig.7). Los canales de sodio, juegan un papel fundamental en la correcta reabsorción del líquido pulmonar. La expresión de dichos canales es dependiente de la edad gestacional, con máxima expresión en los nacidos a término, por lo que los prematuros moderados y tardíos al tener menor expresión de canales de sodio, tienen mayor dificultad para la eliminación de líquido pulmonar al nacimiento<sup>16</sup>.

La incidencia de cualquier tipo de distrés respiratorio es mayor a menor edad gestacional, de manera que un recién nacido de 34 semanas presenta un riesgo de

## INTRODUCCIÓN

distrés respiratorio 40 veces superior que un nacido a término. Esta incidencia disminuye con cada semana de gestación, aunque en la semana 37 todavía tiene tres veces más probabilidad de distrés respiratorio que aquel que nace a las 40 semanas<sup>17</sup>.

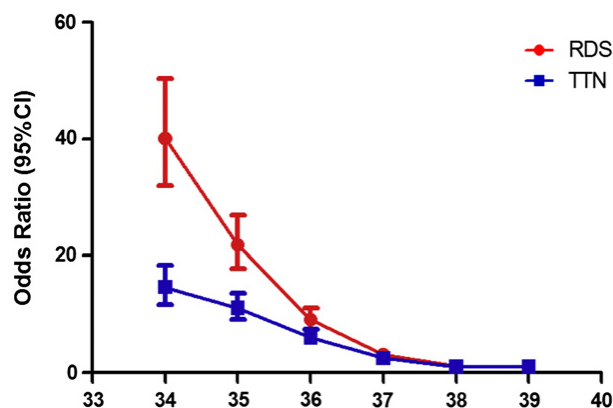


Figura 7. Incidencia de distrés respiratorio según edad gestacional. Reproducido de referencia<sup>15</sup>.

Entre el 23% y el 30% de los prematuros tardíos precisan algún tipo de asistencia respiratoria, y entre el 3% y 4% ventilación mecánica, con menor necesidad a mayor edad gestacional (Fig. 8), lo que conlleva mayor tasa de ingreso en este grupo de prematuros<sup>4</sup>.

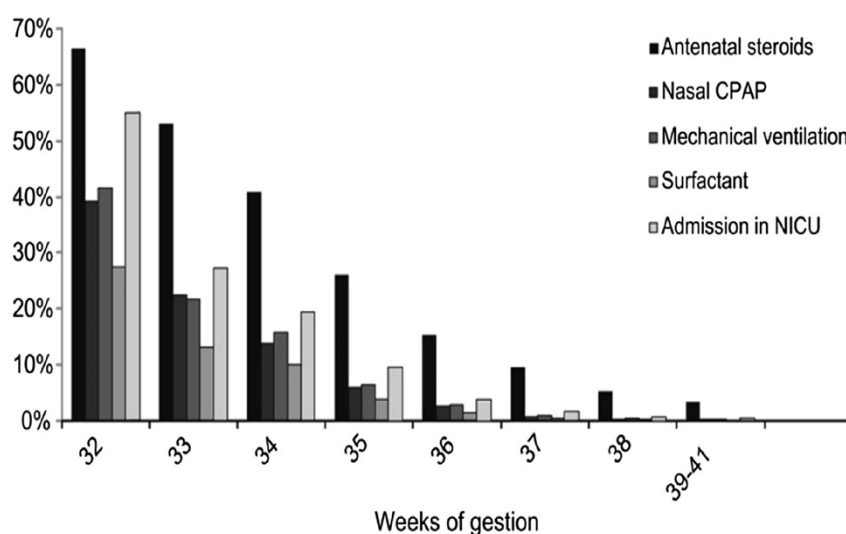


Fig. 8. Tratamientos respiratorios e ingreso en Cuidados Intensivos Neonatales. Reproducido de referencia<sup>4</sup>

### 2.2. MADURACIÓN PULMONAR CON CORTICOIDES

A pesar de que una de las contribuciones más importantes en el mejor pronóstico de los prematuros es la administración prenatal de corticoides, en general no se recomienda su administración a partir de las 34 semanas de gestación, por considerar erróneamente que el pulmón está maduro<sup>18</sup>. Las Sociedades Americana y Española de Obstetricia y Ginecología, recomiendan la administración prenatal de corticoides a gestantes en riesgo de parto pretérmino entre las 24 y las 34 semanas, con el objetivo de reducir la incidencia de distrés respiratorio agudo, la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante y/o la muerte neonatal<sup>19</sup>. Existe un interés creciente en la posibilidad de administración de corticoides prenatales en las semanas 34 y 35, por un lado, debido a la frecuencia descrita de patología respiratoria en este grupo y por otro lado, por el número de pacientes que se verían beneficiados dado que constituye el grupo más numeroso de prematuros. Todo ello podría asociarse a un menor coste socioeconómico al disminuir el número de ingresos en Unidades Neonatales<sup>20</sup>. En este sentido, la Revisión Cochrane apoya la administración de corticoides prenatales hasta las 34+6 semanas<sup>21</sup> y actualmente está pendiente de publicación un estudio prospectivo en el que se evalúa la administración de corticoides hasta la semana 36+6 (Maternal Fetal Medicine Units Network: antenatal late preterm: randomized placebo controlled trial). En un estudio prospectivo español, se objetiva una morbilidad respiratoria significativamente inferior en aquellos prematuros tardíos que recibieron corticoides prenatales, sin efectos adversos a corto plazo<sup>22</sup>. Hasta el momento, ningún ensayo clínico ha evaluado los efectos a largo plazo de los corticoides prenatales en los prematuros tardíos. Los efectos más conocidos son los que afectan al crecimiento y al neurodesarrollo. Whitelaw et al, objetivan en modelos animales, la inducción a la apoptosis neuronal en aquellos que reciben corticoides prenatales<sup>23</sup>. Sin embargo, el grupo de Eriksson, sugiere el efecto beneficioso de los corticoides en mayores de 34 semanas, sin incremento de efectos neurológicos adversos<sup>24</sup>. Por tanto, parece recomendable un seguimiento a largo plazo de este grupo de prematuros y más estudios antes de confirmar su recomendación.

### 3. MORBILIDAD RESPIRATORIA EN EL LACTANTE PREMATURO

Dado que este grupo de prematuros nace en un estadio precoz de su desarrollo pulmonar, se considera que puede estar en riesgo de presentar enfermedades respiratorias, especialmente infecciones víricas por el virus respiratorio sincitial (VRS)<sup>25</sup>. En un estudio de cohortes, se estima que el número de hospitalizaciones por VRS en el primer año de vida, es de 57/1000 recién nacidos entre las 33 a las 36 semanas y de 30/1000 en los nacidos a término<sup>26</sup>. Las tasas de reingreso en los prematuros tardíos son 1.5 a 3 veces superiores que en los nacidos a término<sup>27</sup>. La causa principal de reingreso es la infección respiratoria, fundamentalmente por bronquiolitis<sup>28</sup>. Recientemente se ha observado una mayor tasa de ingreso en los primeros 5 años de vida en los prematuros moderados y tardíos que en los grandes prematuros (el 5.7% de los prematuros moderados y tardíos ingresan al menos 3 veces entre los 9 meses y los 5 años, frente al 3.8% de los menores de 32 semanas). La causa principal de ingreso tanto en el periodo de lactante como en el preescolar, es la infección respiratoria y los episodios de sibilancias recurrentes<sup>29</sup>. Aunque las infecciones respiratorias asociadas a VRS se han estudiado ampliamente, son escasos los datos que relacionan otras infecciones virales con la prematuridad.

Respecto a la asociación entre asma y prematuridad, en múltiples estudios se describe la posible relación entre nacer a las 34-36 semanas y la mayor incidencia de episodios de sibilancias en los primeros 18 meses, en comparación con los nacidos a término<sup>30</sup>. También se ha demostrado dicha asociación cuando se estudia la presencia de sibilancias recurrentes a los 3 años<sup>31</sup>. Sin embargo, Crump et al, no encuentran asociación entre el antecedente de prematuridad tardía y el uso de tratamiento antiasmático en adultos jóvenes, en comparación con aquellos nacidos a término<sup>32</sup>. Respecto a los estudios de función pulmonar, se ha demostrado que los valores de función pulmonar evaluados mediante espirometría forzada a los 8-9 años, son inferiores en los niños nacidos entre la semana 33 a 34 con respecto a los nacidos a término y son similares a los nacidos entre las 25 y las 32 semanas. No obstante, esas mediciones se igualan a los 14-17 años entre los prematuros tardíos y los términos, a excepción del FEF 25-75<sup>33</sup> que es inferior en el primer grupo.

## INTRODUCCIÓN

La necesidad de ventilación mecánica al nacimiento, se asocia de forma significativa con disminución de la función pulmonar en los prematuros más pequeños (28-32 y 33-34 semanas), sin que parezca en cambio afectar a la función pulmonar de los nacidos a las 35-36 semanas y los nacidos a término. Por otra parte, se ha demostrado también peor función pulmonar en los niños nacidos a término con crecimiento intrauterino retardado, lo que hace pensar que, si también se asocia prematuridad, la función pulmonar se verá más afectada<sup>34,35</sup>.

### 3.1. BRONQUIOLITIS

#### 3.1.1. CONCEPTO

Se define bronquiolitis como el primer episodio de broncoespasmo asociado a catarro de vías altas en niños menores de 24 meses, o presencia de hipoxia (saturación de oxígeno <95% determinada por pulsioximetría) e hiperinsuflación en la radiografía de tórax en ausencia de broncoespasmo (Criterios de McConnochie<sup>36</sup>). Se caracteriza por inflamación aguda, edema y necrosis de las células epiteliales de la vía aérea pequeña con aumento en la producción de moco. Clásicamente se habla de bronquiolitis como el primer episodio de dificultad respiratoria en menores de dos años y esa sigue siendo la definición de la Academia Americana de Pediatría en la última guía clínica sobre bronquiolitis<sup>37</sup>. Sin embargo, existe gran variabilidad respecto a los criterios de edad, como en la Sociedad Europea de Respiratorio, donde definen la bronquiolitis como primer episodio en menores de 12 meses<sup>38</sup>, dado que la fisiopatología inflamatoria aguda es propia de esta edad y no del niño mayor.

#### 3.1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

##### 3.1.2.1. TASA DE INGRESO

La bronquiolitis aguda es la infección del tracto respiratorio inferior más frecuente en el lactante.

## INTRODUCCIÓN

Constituye la causa más frecuente de hospitalización en el primer año de vida, siendo más del 80%, menores de 6 meses al ingreso<sup>39</sup>. La infección respiratoria de origen viral, continúa siendo el motivo principal de consulta entre los niños menores de un año de vida, independientemente de su edad gestacional al nacimiento<sup>40</sup> y la causa principal de hospitalización en menores de un año<sup>41-42</sup>, fundamentalmente aquellas producidas por VRS. Se calcula que el 90% de los niños se infectan por este virus en los dos primeros años de vida<sup>43</sup> y hasta un 40% de ellos presentará una infección de tracto respiratorio inferior durante la primoinfección<sup>44</sup>. En un estudio realizado en España en 2003, la bronquiolitis fue responsable del ingreso hospitalario de 37 por 1.000 lactantes menores de 6 meses y de 25 por 1.000 en menores de 12 meses<sup>45</sup>.

### 3.1.2.2. FACTORES DE RIESGO

Existen otros factores de riesgo asociados a la mayor incidencia de infecciones respiratorias por VRS en los prematuros, como son el nacimiento por cesárea, la edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación de VRS o nacer en las 10 primeras semanas de la misma; tener al menos un hermano en edad escolar, acudir a guardería, ausencia de lactancia materna y el tabaquismo materno durante la gestación<sup>46, 47</sup>.

### 3.1.2.3. AGENTES VIRALES IMPLICADOS

El virus respiratorio sincitial, continúa siendo el agente vírico más frecuente en la bronquiolitis a nivel mundial<sup>44</sup>. El segundo virus más frecuentemente asociado a la bronquiolitis, es el rinovirus (RV)<sup>48</sup> y también se conoce la relación de la bronquiolitis con adenovirus (hAdV) y con influenza (FLU) (tabla 1). En la última década, se han descrito nuevos virus implicados en el origen de esta enfermedad. El metapneumovirus humano (hMPV) detectado en el año 2000 en los Países Bajos<sup>49</sup> en niños con infecciones respiratorias, así como el bocavirus humano (hBoV) descrito en 2005 en niños en Suecia<sup>50</sup>, se han asociado también con bronquiolitis en diferentes estudios a nivel mundial<sup>51-52</sup>.



## INTRODUCCIÓN

	Patients (%)	Single infections (%)*
Respiratory syncytial virus	195 (53)	137 (69.3)
Human rhinovirus	64 (17.4)	24 (12.2)
Human bocavirus	42 (11.4)	14 (7.1)
Adenovirus	28 (7.6)	3 (1.5)
Human metapneumovirus	13 (3.5)	11 (5.6)
Parainfluenzavirus 1–4	12 (3.2)	3 (1.5)
Influenza	5 (1.3)	4 (2)
Enterovirus	5 (1.3)	–
Coronavirus	4 (1)	–

\*Viruses from a total of 196 single infections are indicated.

Tabla 1. Identificación y frecuencia de los virus detectados en 318 niños ingresados por bronquiolitis. Reproducido de referencia <sup>39</sup>.

### 3.1.2.4. ESTACIONALIDAD DE LOS VIRUS

El patrón estacional de la bronquiolitis sigue el de los virus causantes de la misma a lo largo del año, en invierno en el caso del VRS<sup>39</sup>, en primavera y otoño en el caso del rinovirus<sup>48</sup> (Fig.9), invierno y primavera en bocavirus <sup>39</sup>, y primavera para el metapneumovirus <sup>39</sup> (Fig.10).

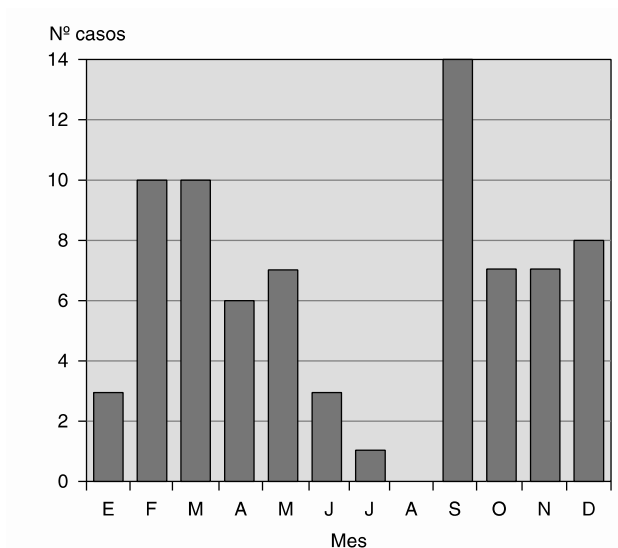


Figura 9. Distribución mensual de las infecciones por rinovirus. Reproducido de referencia<sup>48</sup>

## INTRODUCCIÓN

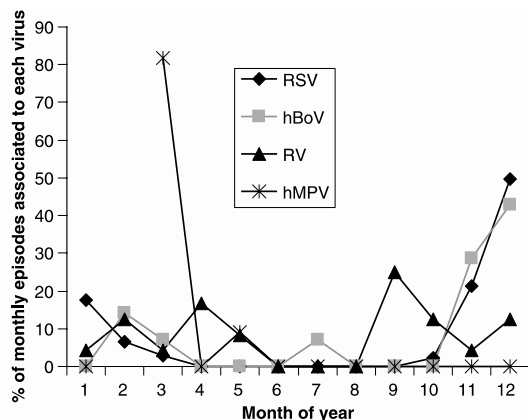


Figura 10. Distribución mensual de las infecciones por bocavirus (hBoV), virus respiratorio sincitial (VRS), metapneumovirus (hMPV) y rinovirus (RV). Reproducido de referencia<sup>39</sup>

### 3.1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas típicos, comienzan con rinitis y tos, que puede progresar a taquipnea, sibilancias, uso de musculatura accesoria y aleteo nasal<sup>53</sup>. Suele asociar rechazo de la alimentación, irritabilidad y apneas en lactantes pequeños. Aunque los síntomas no permiten filiar etiológicamente el cuadro clínico porque de forma general son prácticamente indistinguibles, sí existen ciertas diferencias clínicas en función del agente viral implicado. Así, según lo descrito en la literatura, los niños con bronquiolitis por VRS suelen tener menor edad, precisan con más frecuencia oxigenoterapia, ingresos más prolongados y mayor necesidad de ingreso en cuidados intensivos y de ventilación mecánica<sup>54</sup>.

La mayoría de los niños con evolución a bronquiolitis grave, necesidad de ventilación mecánica no invasiva o invasiva y traslado a una unidad de cuidados intensivos (UCIP), presentan como factor de riesgo fundamental la edad, siendo en un elevado porcentaje menores de 6 meses al ingreso<sup>55</sup>. En el estudio canadiense PICNIC, se objetiva un riesgo casi cuatro veces superior de ingreso en UCIP en los menores de 6 semanas<sup>56</sup>. En la serie de Purcell et al <sup>57</sup>, la edad inferior a 6 semanas incrementa el riesgo de ingreso en UCIP de un 9 a un 16 % (Fig.11).

## INTRODUCCIÓN

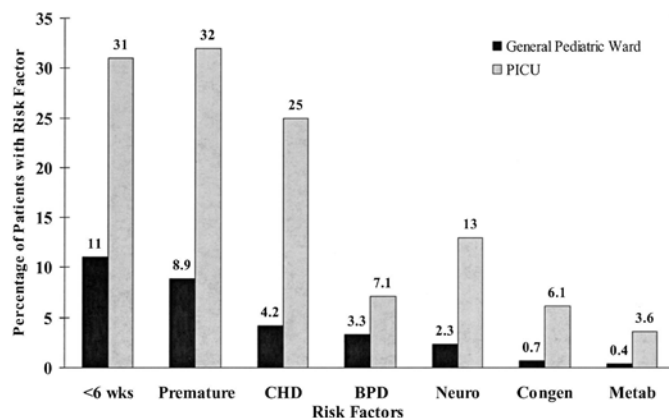


Figura 11. Factores de riesgo en niños ingresados en UCIP versus niños ingresados en planta de hospitalización. Reproducido de referencia <sup>57</sup>.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis grave, son la prematuridad<sup>58</sup> y las enfermedades crónicas (cardiopatía, displasia broncopulmonar, enfermedades neuromusculares, etc). En el estudio de Gunville et al., en el que estudian niños menores de 2 años que requieren asistencia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIP) debido a infección respiratoria, encuentran que un 30% tiene antecedente de prematuridad, y de éstos, un tercio son prematuros tardíos. La media de estancia en UCIP es dos días más prolongada en este grupo de prematuros y los costes hospitalarios alrededor de una vez y media superior que en los nacidos a término<sup>59</sup>.

### 3.2. EPISODIOS DE SIBILANCIAS

#### 3.2.1. CONCEPTO

Se denomina episodio de sibilancias a aquella infección respiratoria acompañada de sibilancias en la auscultación, en aquellos niños que han presentado al menos un episodio previo similar en los dos primeros años de vida. Se define como sibilancias de repetición cuando presentan al menos 3 episodios en el primer año<sup>60</sup>.

## INTRODUCCIÓN

### 3.2.2. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

#### 3.2.2.1. TASA DE INGRESO

Los episodios de sibilancias son uno de los motivos de consulta más frecuentes en el primer año de vida. Según el EISL (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes), que recoge datos de niños en Latinoamérica y Europa, se estima una prevalencia global de alrededor del 45% de sibilancias en el primer año de vida, con un 20% de niños con sibilancias recurrentes<sup>60</sup>. Esta prevalencia oscila entre un 47% en Latinoamérica y un 34% en Europa. Bercedo-Sanz et al, demuestran dentro del mismo estudio EISL, una prevalencia en una región española (Cantabria), en torno a 32% y de sibilancias recurrentes del 14%. El 61% presenta el primer episodio de sibilancias en los primeros 6 meses y el 79% en los primeros 8 meses<sup>61</sup>.

#### 3.2.2.2. FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo conocidos se encuentra el acudir a guardería en los primeros meses, tener un hermano en edad preescolar, antecedentes familiares de asma o atopia o el tabaquismo materno. Uno de los más importantes es el presentar una infección respiratoria de vías superiores en los primeros 3 meses de vida y acudir a guardería en los primeros 6 meses, mientras que la lactancia materna exclusiva durante más de 3 meses se demuestra como un claro factor protector frente al desarrollo de episodios de sibilancias<sup>62</sup>. El sexo masculino también es un factor de riesgo, debido a diferencias anatómicas (vías respiratorias más estrechas), a una mayor sensibilización a neuroalérgenos y niveles superiores de IgE que en las niñas. Sin embargo, estas diferencias tienden a desaparecer al llegar a la adolescencia<sup>63</sup>. Otro factor de riesgo de presentar sibilancias de repetición es el incremento rápido de peso en los primeros meses de vida, independientemente del patrón de crecimiento fetal<sup>64</sup>, asociando incluso mayor riesgo de asma en la edad escolar<sup>65</sup>. Wandalsen et al., describen que un aumento rápido y excesivo del índice de masa corporal en el primer año de vida, se asocia significativamente a presentar sibilancias graves en niñas<sup>66</sup>. Por otro lado, se describe un aumento de riesgo de presentar neumonía en los preescolares y escolares

## INTRODUCCIÓN

con sibilancias de repetición<sup>67</sup>, ya que además de su evidente relación con los virus respiratorios, se ha objetivado colonización bacteriana de vías respiratorias superiores<sup>68</sup>.

### 3.2.2.3. ETIOLOGÍA

Los episodios de sibilancia pueden tener diferentes etiologías y precisan un diagnóstico diferencial con patologías de origen infeccioso, anomalías estructurales o funcionales<sup>69</sup> (tabla 2).

AGUDAS	CRÓNICAS O RECURRENTES
Asma Bronquiolitis Laringotraqueobronquitis Traqueítis bacteriana Aspiración de cuerpo extraño Cuerpo extraño en esófago	Anomalías estructurales
	Traqueo-broncomalacia
	Anillo o compresión vascular
	Lesiones o masas quísticas
	Tumores o linfadenopatías
	Cardiomegalia
	Anomalías funcionales
	Asma
	Reflujo gastroesofágico
	Aspiración recurrente
Fibrosis quística	
Inmunodeficiencia	
Broncodisplasia pulmonar	
Bronquiolitis obliterante	
Disfunción cuerdas vocales	

Tabla 2. Causas de sibilancias en la infancia. Adaptado de referencia<sup>69</sup>

Dentro del origen infeccioso de las sibilancias, según los estudios publicados en nuestro país, el rinovirus es el agente viral más frecuentemente asociado con sibilancias de repetición en niños, siendo el VRS más frecuente en los niños más pequeños. Se

## INTRODUCCIÓN

describen episodios de sibilancias recurrentes tras una bronquiolitis por VRS entre el 42 al 71% de los niños<sup>70</sup>.

Desde la introducción del estudio de agentes virales mediante técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR\*), se han descrito otros virus como posibles causantes de sibilancias de repetición en la población pediátrica. En el estudio prospectivo de García-García et al. del 2010, en el que se analizaron más de 600 muestras de aspirado nasofaríngeo en niños ingresados por episodios de sibilancias, se detectaron agentes virales en un 71% de ellas, siendo en menores de 2 años, el más frecuente el VRS seguido de rinovirus, adenovirus y bocavirus humano<sup>71</sup>(Fig. 12).

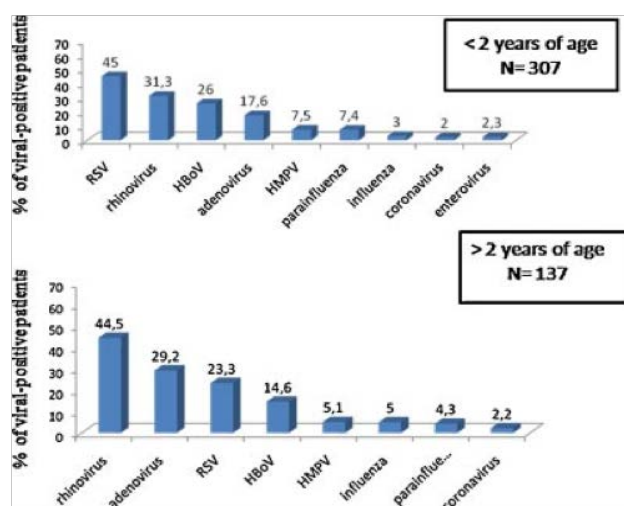


Figura 12. Frecuencia de infecciones virales en episodios de sibilancias, estratificado por edad. Reproducido de referencia<sup>71</sup>.

### 3.2.2.4. ESTACIONALIDAD DE LOS VIRUS

Se objetiva una clara estacionalidad según el virus que origine el episodio de sibilancias, siendo más frecuente en otoño e invierno el VRS y bocavirus humano, y en primavera el metapneumovirus y coronavirus (hCoV). El rinovirus aparece durante todo el año, con predominio en otoño y primavera<sup>71</sup> (Fig.13).

## INTRODUCCIÓN

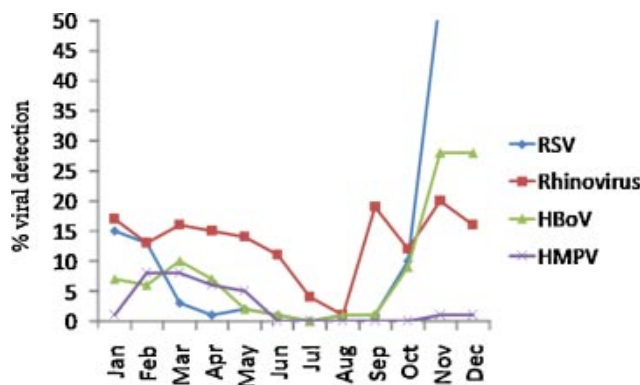


Figura 13. Distribución mensual de los episodios de sibilancias, según el virus originario. Reproducido de referencia<sup>71</sup>.

### 3.2. 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las sibilancias pueden originarse en vías respiratorias de cualquier calibre y precisan de un flujo de aire suficiente para generar oscilación en la vía aérea y producir el sonido característico, sumado a un estrechamiento o compresión de la vía aérea. Hay dos factores fundamentales en la historia clínica de un lactante con sibilancias, la edad del paciente y el origen agudo o gradual<sup>69</sup>. Desde el punto de vista clínico, los episodios de sibilancias se caracterizan por la presencia de signos y síntomas de infección respiratoria, como la fiebre y la rinorrea, asociadas a la dificultad respiratoria y las características sibilancias. Un importante porcentaje de casos presenta hipoxia secundaria. Con frecuencia presentan dificultad para la alimentación, con rechazo de tomas e intolerancia digestiva, precisando fluidoterapia intravenosa. Desde el punto de vista analítico, habitualmente no hay datos característicos y el hemograma es compatible con una infección vírica, sin aumento de reactantes de fase aguda, si bien pueden variar en función del agente viral implicado. La presencia de infiltrados radiológicos y/o atelectasias son frecuentes en este cuadro. En el estudio de García-García, se comparan las características de los episodios de sibilancias según su agente etiológico, destacando la mayor frecuencia de fiebre e hipoxia, en aquellos producidos por VRS, así como la mayor presencia de infiltrados radiológicos y leucocitosis en los asociados a adenovirus. Los episodios derivados de infección por hBoV y hMPV, son clínicamente similares a los del VRS, aunque los de hBoV aparecen en niños más mayores<sup>71</sup>.

### 4. VIRUS RESPIRATORIOS

A continuación, vamos a describir brevemente las características de los virus respiratorios asociados a episodios de bronquiolitis y sibilancias.

#### 4.1. VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (VRS)

##### 4.1.1. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Es un virus RNA de la familia *Paramyxoviridae*, género *Pneumovirus*. Se describen 2 subtipos, el A y el B, y dentro de ellos, diferentes genotipos (Fig. 14).

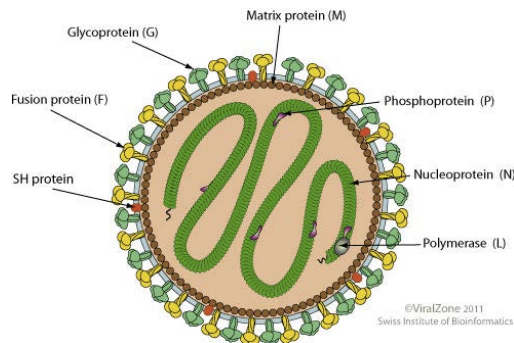


Figura 14. Virus respiratorio sincicial.

Referencia: [http://viralzone.expasy.org/viralzone/all\\_by\\_species/go.html](http://viralzone.expasy.org/viralzone/all_by_species/go.html)

La transmisión se realiza mediante la inoculación del virus en nasofaringe o en la membrana mucosa ocular, a través de secreciones contaminadas o fómites. El contacto directo es la vía de transmisión más frecuente. El VRS puede sobrevivir varias horas en las manos y en material contaminado. El periodo de incubación varía entre 2 a 8 días, siendo más frecuente entre 4 y 6 días<sup>72</sup>.

Entre los factores de riesgo de presentar una infección por VRS, se encuentran:

- Prematuridad
- Edad inferior a 6 meses en la primera mitad de la estación VRS
- Acudir a guardería en los primeros 6 meses
- Enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar), cardiopatía congénita



## INTRODUCCIÓN

- Exposición al tabaco
- Inmunodepresión
- En diversos estudios se describe una posible predisposición genética, como la asociación entre polimorfismos que afectan a genes relacionados con citoquinas como IL-4, IL-8, IL-10 e IL-13<sup>73</sup>.

El VRS no confiere inmunidad permanente, por lo que un niño puede infectarse varias veces en la misma estación o en diferentes años, aunque suelen presentar menor severidad<sup>74-75</sup>. Los anticuerpos que atraviesan la placenta no protegen al recién nacido frente a la infección, pero aquellos con títulos altos suelen presentar síntomas más leves, generalmente restringidos al tracto respiratorio superior. Stensballe et al., demuestran una relación inversamente proporcional entre el nivel de anticuerpos en sangre de cordón y la tasa de hospitalización por VRS<sup>76</sup>.

### 4.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Tiene una distribución mundial y provoca brotes estacionales. En el hemisferio norte suelen ser de noviembre a abril, con picos de máxima incidencia en enero o febrero. En el hemisferio sur, tienen lugar entre mayo y septiembre. En regiones tropicales y subtropicales, los brotes se suelen asociar a la estación de lluvias y se puede encontrar el virus durante casi 8 meses al año<sup>77-78</sup>. Provoca infección aguda del tracto respiratorio en todas las edades, con especial prevalencia en niños preescolares y en personas de edad avanzada. En los niños menores de un año, es la causa más frecuente de infección de vías respiratorias inferiores. Se calcula que de manera global produce alrededor de 34 millones de infecciones en niños menores de 5 años/año, dando lugar a alrededor de 3,4 millones de ingresos/año<sup>79</sup>. Hall et al, demuestran una tasa media de ingreso debido a infección respiratoria por VRS, de 5.2/1000 niños menores de 24 meses, en el periodo de 2000 a 2005 en Estados Unidos, con una mayor incidencia entre los 30 y los 60 días de vida (25.9/1000) y una tasa de 18.7/1000 en nacidos con menos de 30 semanas de edad gestacional<sup>80</sup>.

### 4.1.3. CLÍNICA

La manifestación clínica más frecuente en los lactantes y preescolares es la infección respiratoria de tracto inferior (bronquiolitis o neumonía), mientras que en niños mayores y adultos, suele afectar a vías respiratorias superiores. En un 20% de los niños ingresados por VRS, fundamentalmente con antecedente de prematuridad, se objetivan pausas de apnea, producidas por mecanismos no bien conocidos, e incluso podrían asociarse a síndrome de muerte súbita del lactante<sup>81</sup>. Respecto a la afectación respiratoria, puede dar lugar a bronquiolitis, broncoespasmo, neumonía e incluso fallo respiratorio agudo. La infección de tracto inferior suele ocurrir con más frecuencia en la primoinfección, aunque también se describe en más del 50% de las reinfecciones. Cuando afecta a las vías superiores, suele asociar tos, coriza, rinorrea y conjuntivitis<sup>82</sup>. Aproximadamente un 20% de los niños, desarrollan sibilancias asociadas a VRS en el primer año de vida, requiriendo ingreso un 2-3% de ellos<sup>26</sup>. Puede aparecer como complicación, un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), fundamentalmente en aquellos que requieren ventilación mecánica en el contexto de una infección grave por VRS<sup>83</sup>. Respecto a las posibles secuelas a nivel pulmonar, la infección por VRS suele ser autolimitada, sin embargo, sí parece existir relación entre la infección ocurrida en los primeros años de vida y la aparición de reactividad bronquial y episodios de sibilancias<sup>84-86</sup>. En un meta-análisis que abarca a más de 80.000 pacientes, el ingreso en los primeros 3 años de vida por infección VRS, se asocia a mayor riesgo de sibilancias recurrentes y de asma en niños mayores (OR 3.8, IC 3.2-4.6), disminuyendo dicha asociación durante el seguimiento<sup>87</sup>. Bont et al, postulan que las infecciones víricas en los prematuros, que generalmente asocian una función pulmonar alterada, pueden contribuir a presentar patología pulmonar a largo plazo<sup>88</sup>.

Respecto a la mortalidad por VRS, se estima que provoca en torno al 2% de las muertes neonatales (0-28 días de vida), 6.7% entre 1 a 12 meses y 1.6% entre 1 y 4 años. Globalmente, el VRS es el agente infeccioso que causa mayor mortalidad entre el primer mes a los 12 meses de vida, a excepción de la malaria<sup>89</sup>.

## INTRODUCCIÓN

### 4.1.7. DIAGNÓSTICO

Generalmente se realiza por sospecha clínica, en aquellos niños con características típicas de infección por VRS como presentar infección de vías respiratorias inferiores en los primeros 12 meses de vida, durante el invierno. El diagnóstico de laboratorio se realiza mediante el análisis de secreciones nasofaríngeas o de lavado broncoalveolar en caso de niños intubados. El diagnóstico definitivo es el aislamiento del virus en células HEp-2. Aunque clásicamente se realizaba el diagnóstico por inmunofluorescencia en las secreciones respiratorias, estas técnicas, aunque rápidas, son observador dependiente y han sido desplazadas por los test rápidos de inmunocromatografía y técnicas basadas en biología molecular. Actualmente se realizan técnicas de PCR\*, con las que se suelen estudiar varios virus respiratorios simultáneamente y se utiliza como alternativa al cultivo convencional, para confirmar los test rápidos basados en técnicas de inmunocromatografía que son las habitualmente empleadas a la cabecera del paciente<sup>39,90</sup>.

### 4.2. RINOVIRUS (RV)

#### 4.2.1. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Es un virus RNA de cadena única, de la familia *Picornaviridae*, de pequeño tamaño y con una cápside icosaédrica. Se ha secuenciado el genoma de más de 100 serotipos de rinovirus humano conocidos<sup>91</sup>. (Fig. 15). Dichos serotipos se clasifican en 2 especies, rinovirus A y B, a las que se ha añadido recientemente el C<sup>92</sup>.

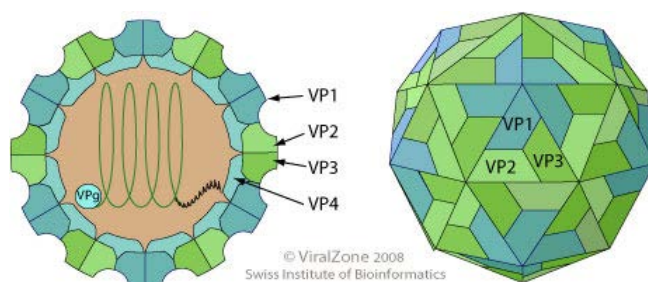


Figura 15. Rinovirus. Referencia: [http://viralzone.expasy.org/viralzone/all\\_by\\_species/90.html](http://viralzone.expasy.org/viralzone/all_by_species/90.html)

## INTRODUCCIÓN

El RV está presente en las secreciones nasales de 5 a 7 días, aunque puede persistir hasta 3 semanas. Tras la inoculación del virus en la nariz o en la conjuntiva, se deposita en la mucosa nasal y se produce la infección, generalmente mediante autoinoculación, aunque también se ha demostrado la transmisión mediante partículas en aerosol.

### 4.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

Es el agente etiológico de la mayoría de catarros comunes, tanto en adultos como en niños, siendo éstos últimos su reservorio más importante<sup>93</sup>. Referente a su estacionalidad, se describe una mayor incidencia del rinovirus A desde septiembre a diciembre, del tipo B de octubre a diciembre, así como el tipo C aparece a finales del invierno con posibilidad de picos de incidencia en febrero<sup>92</sup>.

### 4.2.3. CLÍNICA

La infección suele ser asintomática en niños mayores y adultos, probablemente debido a la inmunidad adquirida. Las infecciones sintomáticas en niños, suelen cursar con fiebre, obstrucción nasal y rinorrea, con una duración media de 10 días<sup>92,94</sup>(tabla 3). Su papel fundamental en los niños pequeños es la asociación entre la infección por RV y la aparición de episodios de sibilancias tras la infección. Así mismo, se ha demostrado su papel en las exacerbaciones en niños mayores asmáticos, especialmente si asocian otros factores de riesgo como atopia. Kotaniemi et al., demuestran en una serie de 100 niños menores de 2 años, ingresados por episodios de sibilancias, que el RV es el más frecuente en el grupo de 12 a 17 meses (positivo en 65% de los niños), mientras que en el grupo de menos de 6 meses es el VRS<sup>95</sup>. Se describen casos de infecciones graves, sobre todo cuando se presenta como coinfección con VRS y en particular si existe enfermedad basal como cardiopatía o prematuridad<sup>96</sup>.

## INTRODUCCIÓN

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE NIÑOS INGRESADOS POR INFECCIÓN POR RINOVIRUS (n 424)	
Varones	62.5%
Prematuridad	12.6%
Edad (meses al ingreso)	19.1± 23.5
Duración ingreso (días)	3.9± 2.5
Alteración radiológica	27.6%
Fiebre >37.9°C	55.2%
Hipoxia	40.6%
Diagnósticos	
-bronquiolitis -----	29.2%
-sibilantes -----	34.2%
-asma -----	11.8%

Tabla 3. Características de las infecciones respiratorias por rinovirus. Modificado de referencia<sup>92</sup>.

### 4.2.4. DIAGNÓSTICO

El RV es un virus de difícil crecimiento en medios de cultivo, de ahí que hasta hace no muchos años, no se conociera su verdadero papel en las infecciones respiratorias. No existen test rápidos inmunocromatográficos para su diagnóstico a la cabecera del paciente y no ha sido hasta la introducción de las técnicas de PCR\* cuando se ha puesto de manifiesto la verdadera importancia de las infecciones por RV. Por ello, su diagnóstico en la actualidad sigue estando sólo accesible en aquellos centros en los que se dispone de PCR\*<sup>97</sup>.

### 4.3. METAPNEUMOVIRUS HUMANO (hMPV)

#### 4.3.1. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

El metapneumovirus, se describe por primera vez en los Países Bajos en 2001, formando parte de la familia *Paramyxoviridae* y del género *Pneumovirus*, al igual que el VRS<sup>98</sup>. Se trata de un virus RNA con 2 tipos y 4 subtipos, con curso clínico similar entre ellos<sup>99</sup> (Fig. 16).

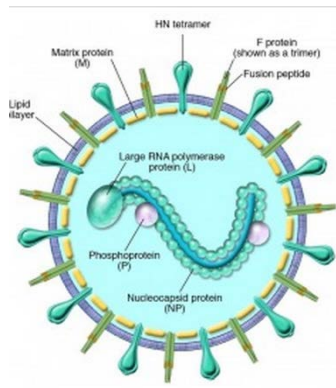


Figura 16. Metapneumovirus humano.

Referencia: <http://theddb.weebly.com/index.html>

#### 4.3.2. EPIDEMIOLOGÍA

El hMPV se transmite por contacto cercano o directo con secreciones contaminadas por el virus (partículas en aerosol, gotas o fómites). El periodo de incubación varía entre 3 a 5 días<sup>100</sup>. Se describe variación estacional, con brotes de máxima incidencia hacia el final del invierno y principio de primavera en zonas de clima templado como Norteamérica y Europa<sup>101-102</sup>. Leung y colaboradores, demuestran una elevada prevalencia del metapneumovirus en un estudio de 216 niños en Estados Unidos, con seropositividad para hMPV de 77.3% en niños a los 5 años y del 91.3% a los 10 años<sup>103</sup>. La media de edad de la primoinfección por hMPV está en torno a los 11-12 meses<sup>104</sup>.

### 4.3.3. CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas son muy similares a las producidas por el VRS, generalmente producen infecciones de tracto respiratorio superior en niños mayores y adolescentes<sup>104</sup>. En niños menores de 5 años, suelen dar lugar a síntomas de infección de tracto inferior, con dificultad respiratoria e hipoxia<sup>105</sup>. En varios estudios, se objetiva además la asociación entre infección por metapneumovirus y otitis media aguda, con una incidencia entre 16 a 50%<sup>106</sup>. Los diagnósticos asociados a hMPV con más frecuencia en niños hospitalizados, son bronquiolitis, sibilancias recurrentes y neumonías. Se describen también casos de mayor gravedad, generalmente en niños con patología subyacente, como prematuridad, cardiopatías congénitas o enfermedad pulmonar crónica<sup>107</sup>. A diferencia de las infecciones por VRS, el diagnóstico de sibilancias recurrentes es más frecuente en el caso de hMPV y el de bronquiolitis en el del VRS, además de ser más prevalente el hMPV en los lactantes de más de 6 meses de edad<sup>102</sup>.

En varios estudios, se demuestra asociación entre infección por metapneumovirus y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y asma. García-García y colaboradores, realizan un seguimiento a niños ingresados por bronquiolitis secundaria a VRS o hMPV antes de los 2 años, y encuentran que la bronquiolitis grave por hMPV que precisa hospitalización, tiene un factor predictor más potente en el desarrollo de asma a los 5 años (OR 15.9) que las causadas por VRS (OR 10.1)<sup>108</sup>.

### 4.3.4. DIAGNÓSTICO

La dificultad para aislar este virus en cultivos celulares, ha retrasado su detección como patógeno común en infecciones respiratorias en la infancia. Desde el descubrimiento de este virus en 2001, se ha identificado mediante varios métodos diagnósticos, como son la PCR\* (el más sensible), la serología y el cultivo. Por el momento no se disponen de técnicas de detección rápida como la inmunocromatografía y el diagnóstico se basa fundamentalmente en técnicas de PCR\* (multiplex RT-PCR) que detectan varios virus respiratorios de manera simultánea<sup>97</sup>.

#### 4.4. CORONAVIRUS HUMANO (hCoV)

##### 4.4.1. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Es un virus RNA de tamaño medio, perteneciente a la familia *Coronaviridae*, género *Coronavirus* (Fig.17). Se describe por primera vez en 1960 y se conocen varios tipos que afectan al humano, el HKU1, NL63, 229E y el OC43. Son endémicos en los humanos y en general dan lugar a enfermedades respiratorias leves-moderadas<sup>109</sup> (tabla 4). Otro coronavirus que afecta al humano es el SARS-CoV, causante del Síndrome respiratorio agudo y el último descrito, en 2012, el MERS-CoV, que da lugar al síndrome respiratorio del Medio Este<sup>110</sup>.

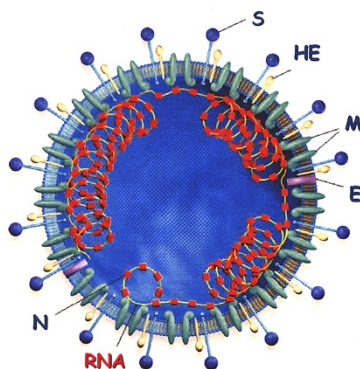


Figura 17. Coronavirus humano.

Referencia: <http://www.nih.gov/catalyst/2003/03.07.01/page1.html>

Nombre	Año descripción	Emergente/ previamente circulante	Tasa mortalidad	Circulación actual
SARS-CoV	2003	Emergente	10%	No
hCoV-NL63	2003	Circulación previa	Baja	Si
hCoV-HKU1	2004			
MERS-CoV	2012	Emergente	30%	

Tabla 4. Importancia clínica de los coronavirus humanos. Adaptado de referencia<sup>109</sup>.



### 4.4.2. EPIDEMIOLOGÍA

Presenta mayor incidencia en los meses de invierno en zonas de clima templado y en primavera-verano en los climas tropicales<sup>111</sup>. Afectan a todos los grupos de edad, con clínica más grave en personas muy jóvenes, ancianos e inmunocomprometidos<sup>112</sup>. La prevalencia de hCoV en los episodios de infección respiratoria alta, varía entre el 3-16%<sup>113</sup>. Se calcula que alrededor del 70% de la población presenta seroconversión frente a hCoV, la mayoría en la infancia, con reinfecciones a lo largo de la vida<sup>112</sup>. Son muy frecuentes las coinfecciones, generalmente con enterovirus, rinovirus y parainfluenza<sup>114</sup>.

### 4.4.3. CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de los coronavirus son las de una infección respiratoria de vías superiores, con rinorrea, tos, odinofagia y fiebre, generalmente de curso autolimitado. En ocasiones, pueden dar lugar a bronquiolitis, laringitis, neumonía y exacerbaciones de asma<sup>109</sup>. Tanto el SARS-CoV como el MERS-CoV, dan lugar a infecciones respiratorias severas con elevada mortalidad, en el primer caso, se describe un brote en 25 países, ocasionando 774 muertes entre 2002 y 2003<sup>115</sup>. En el caso del MERS-CoV, se han objetivado 669 casos con 209 fallecidos entre 2012 y 2014<sup>116</sup>.

### 4.4.4. DIAGNÓSTICO

Los paneles rutinarios de diagnóstico rápido de detección de virus respiratorios, no suelen incluir los coronavirus. Por otro lado, el aislamiento del hCoV en cultivo, es difícil y los test serológicos no permiten una identificación rápida. En la última década, se han descrito diversas técnicas de PCR que permiten una identificación más rápida y sensible de los coronavirus en muestras de aspirado nasofaríngeo.

### 4.5. BOCAVIRUS HUMANO (hBoV)

#### 4.5.1. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Es un virus DNA de pequeño tamaño, con cápside icosaédrica, perteneciente a la familia *Parvoviridae*<sup>117</sup> (Fig. 18). El bocavirus tipo 1, se describe por primera vez en 2005 en muestras de aspirados nasofaríngeos<sup>118</sup>. Entre 2009 y 2010, se describen el tipo 2, 3 y 4, todos ellos aislados en muestras fecales<sup>119-120</sup>.

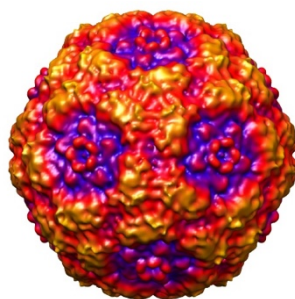


Figura 18. Bocavirus humano.

Referencia: <http://pdj.org/emnavi/data/emdb/media/1739/images/HBoV.tif.jpg>

#### 4.5.2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global en niños con infección respiratoria del hBoV<sub>1</sub>, está en torno al 10-40% según diferentes estudios<sup>121-122</sup>. Se presenta durante todo el año, con mayor incidencia en los meses de invierno. Calvo y colaboradores, describen el hBoV como el 4º virus más frecuente de manera aislada en niños ingresados por infección respiratoria, después del VRS, RV y AD. La mayoría de ellos (75%), son menores de 2 años<sup>122</sup>. Se describe desde los primeros estudios como un virus con elevada frecuencia de coinfección con otros virus respiratorios, lo que ha llevado a cuestionar su capacidad patógena<sup>123</sup>. Sin embargo, se identifica como agente único en diversos cuadros de infección respiratoria, incluso casos graves<sup>124</sup>. Se describe seroconversión en estudios serológicos, asociada a cuadros clínicos respiratorios<sup>125</sup>. Por lo tanto, aunque se necesitan más estudios sobre este virus, muchos autores lo consideran como un agente patógeno.

## INTRODUCCIÓN

### 4.5.3. CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas varían desde una infección respiratoria leve, otitis media a neumonía grave<sup>126</sup>. En la serie de Calvo et al, el diagnóstico más frecuente son los episodios de sibilancias recurrentes, seguido de la bronquiolitis. Se asocia con más frecuencia que otros virus respiratorios a la presencia de infiltrado radiológico acompañando al cuadro clínico. Se objetiva además leucocitosis y elevación de reactantes de fase aguda en los pacientes infectados por hBoV<sup>122</sup> (Tabla 5).

	HboV (n = 35)	RSV (n = 131)	ADV (n = 40)	RV (n = 66)
Clinical feature				
Male	21 (60%)	69 (52.7%)	22 (55%)	41 (66%)
Prematurity	7 (20%)	18 (13.7%)	3 (7.7%)	11 (16.7%)
Temperature >37.9°C	25 (71%)	98 (75.4%)	26 (68.4%)	35 (53%)
Hypoxia (SatO <sub>2</sub> <95%)	22 (62.8%)	84 (64.6%)	17 (44.7%)	<b>26 (39.4%)</b> (P = 0.025)
Abnormal chest radiograph	14 (40%)	46 (35%)	22 (56.4%)	19 (28.8%)
Antibiotic treatment	10 (28.6%)	23 (17.6%)	<b>23 (59%)</b> (P = 0.009)	16 (22.7%)
Diagnosis				
Asthma/recurrent wheezing	18 (52.9%)	<b>40 (31.5%)</b> (P = 0.0001)	23 (67.6%)	31 (58.5%)
Bronchiolitis	11 (32.4%)	<b>82 (64.6%)</b> (P = 0.0001)	<b>3 (8.8%)</b> (P = 0.017)	13 (24.5%)
Pneumonia	5 (14.7%)	5 (3.9%)	8 (23.5%)	9 (17%)
Highest temperature	38 ± 0.32	38.45 ± 0.89	<b>38.7 ± 0.18</b> (P = 0.036)	38.3 ± 0.96
Leucocytes (cells/mm <sup>3</sup> )	13,634 ± 2013	<b>12,300 ± 488</b> (P = 0.042)	18,200 ± 1145	16,212 ± 9307
Serum C reactive protein	73 ± 93	<b>35.8 ± 50</b> (P = 0.003)	<b>47.05 ± 54</b> (P = 0.043)	77.6 ± 112
Age (mo)	20.8 ± 25	<b>9.76 ± 13y</b> (P = 0.017)	23.7 ± 24	21.7 ± 27
Hospital stay (d)	4.1 ± 2.3	4.8 ± 2.2	4.1 ± 2.3	3.6 ± 1.6
Fever duration (d)	3.4 ± 2.4	3.8 ± 4.6	4.4 ± 2.8	2.5 ± 2.1
Hypoxia duration (d)	2.2 ± 1.5	2.4 ± 1.8	3 ± 2.8	1.9 ± 1.2

Tabla 5. Características clínicas asociadas a las infecciones por hBoV, RSV, hAdV y RV. Adaptado de referencia <sup>122</sup>.

### 4.5.4. DIAGNÓSTICO

Se basa en técnicas de PCR\*, incluidas en la mayoría de los paneles de detección de múltiples virus respiratorios. La infección aguda se puede diagnosticar mediante la detección de ADN de bocavirus en suero mediante técnicas de PCR\*, así como en muestras respiratorias. Existe una gran dificultad para asociar el episodio agudo con la detección de hBoV en las secreciones respiratorias. El alto porcentaje de coinfecciones, unido a la prolongada eliminación de hBoV (hasta 75 días en niños ambulatorios y hasta 4.5 meses en niños hospitalizados)<sup>127-128</sup>, complican la interpretación de la identificación viral. Una PCR positiva en aspirado nasofaríngeo por sí sola, por tanto, no implica infección<sup>129</sup>. La determinación de carga viral en aspirado nasofaríngeo, es también controvertida, y mientras para algunos autores una carga viral elevada, detectada con métodos cuantitativos (>10<sup>4</sup> copias/mL), sí puede indicar infección

## INTRODUCCIÓN

aguda<sup>130</sup>, para otros no se han encontrado diferencias en las cifras de carga viral entre pacientes sintomáticos y asintomáticos. La dificultad de medir carga viral en muestras respiratorias, difíciles de estandarizar, está sin duda detrás de estas diferencias y no permite resolver las dudas diagnósticas. Recientemente, se han introducido las técnicas serológicas, mediante detección de anticuerpos IgM e IgG específicos, utilizando antígenos de cápside recombinantes o partículas virales<sup>131-132</sup>, que han confirmado la seroconversión en relación con procesos agudos. Lamentablemente, no están disponibles en la mayoría de los laboratorios y no son útiles de forma inmediata, como todas las técnicas serológicas.

### 4.6. ADENOVIRUS (hAdV)

#### 4.6.1. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Es un virus DNA de doble cadena, de tamaño medio, con cápside icosaédrica (Fig 19). Se clasifican en 7 especies, de A a G y dentro de ellas, se conocen más de 50 tipos diferentes que pueden producir infección en el ser humano<sup>133</sup>. Los diferentes serotipos pueden originar muy diversas manifestaciones clínicas, desde infecciones respiratorias, hasta hepatitis o queratoconjuntivitis epidémica<sup>134</sup> (Tabla 6).

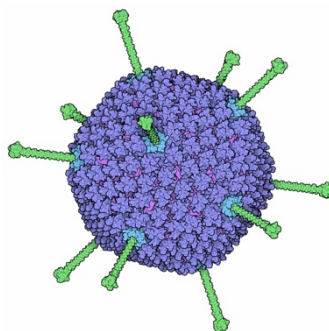


Figura 19. Adenovirus.

Referencia: <http://www.rcsb.org/pdb>

## INTRODUCCIÓN

Especie	Serotipos	Clínica asociada
A	31	Gastroenteritis
B	3,7,21	Infección respiratoria vías altas, neumonía, fiebre faringo-conjuntival
	11,34,35	Cistitis hemorrágica, nefritis intersticial
	14	Neumonía
C	1,2,5	Infección respiratoria vías altas, neumonía. Hepatitis
D	8,19,37	Queratoconjuntivitis epidémica
E	4	Infección respiratoria vías altas, neumonía
F	40,41	Gastroenteritis

Tabla 6. Características clínicas de los diferentes serotipos de adenovirus. Adaptado de referencia<sup>134</sup>.

### 4.6.2. EPIDEMIOLOGÍA

Presenta distribución mundial y se calcula que origina entre el 5 al 10% de todos los episodios de fiebre en la infancia<sup>134</sup>. La transmisión puede ocurrir por partículas en aerosol, por contacto con fómites contaminados o vía fecal-oral. Se describe también la transmisión vertical madre-hijo, por exposición a secreciones contaminadas en el canal del parto<sup>135</sup>, así como en transplante de órganos sólidos. Es difícil conocer la prevalencia de cada serotipo, debido a que no se suelen cultivar las muestras de los pacientes con infección por adenovirus. Gray et al demuestran en su estudio, con más de 1600 muestras analizadas, que el serotipo 3 (grupo B) es el más prevalente, con 35%,

## INTRODUCCIÓN

seguido del tipo 2 (24%) y del 1 (18%)<sup>136</sup>. La misma prevalencia se describe en el trabajo de Calvo et al<sup>137</sup>. Son frecuentes los brotes epidémicos, generalmente en piscinas públicas (fiebre faringoconjuntival), en medio hospitalario (queratoconjuntivitis), así como infecciones respiratorias graves en recintos militares<sup>138</sup> (Fig. 20). Puede aparecer durante todo el año, aunque parece tener un pico de incidencia en primavera y otro mayor en noviembre-diciembre<sup>137</sup>.

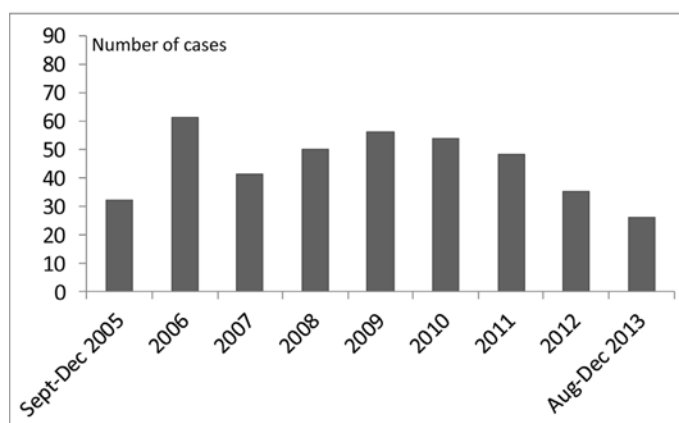


Figura 20. Distribución anual de las infecciones por adenovirus. Adaptado de referencia <sup>138</sup>

### 4.6.3. CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas producidas por hAdV, varían según la edad y el estado de inmunidad del paciente. Los serotipos 5, 7 y 21, se relacionan con enfermedad grave<sup>139</sup>. La forma más frecuente de presentación es la infección respiratoria, dando lugar a síntomas de catarro, rinorrea o faringitis, con una duración media de 5 a 7 días, aunque pueden llegar a 2 semanas. Suelen asociar fiebre, conjuntivitis, mialgias y dolor abdominal. También es frecuente la asociación a faringoamigdalitis con adenopatías laterocervicales, que la hacen indistinguible de la infección por *Streptococo* grupo A<sup>140</sup>. En las infecciones más severas, que requieren hospitalización, se asocia con episodios de sibilancias recurrentes y principalmente neumonías<sup>137</sup>. Respecto a las diferencias con otras infecciones víricas, las causadas por hAdV, presentan fiebre más alta y prolongada, así como mayor leucocitosis y aumento de reactantes de fase aguda

## INTRODUCCIÓN

que conlleva mayor utilización de antibióticos que aquellas originadas por VRS o RV. Los niños con infección por VRS suelen ser más pequeños, presentan bronquiolitis y generalmente requieren oxigenoterapia, que conlleva un ingreso más prolongado<sup>137</sup>.

### 4.6.4. DIAGNÓSTICO

Existen varios métodos diagnósticos para detectar el Adenovirus, desde el cultivo hasta la detección de su ADN mediante técnicas de PCR\*. El cultivo de este virus se basa en el efecto citopático característico que presentan casi todos los serotipos en líneas celulares de epitelio humano. Generalmente se detectan entre 2 a 7 días, en muestras de aspirado nasofaríngeo, lavado broncoalveolar, aspirado traqueal, exudado conjuntival, esputo o heces<sup>134</sup>. Respecto al diagnóstico serológico, existen muy diversos test de Elisa, Inmunofluorescencia directa y cromatografía, que son más rápidos, pero de menor sensibilidad que el cultivo<sup>141</sup>.

Las técnicas de PCR\* tienen una elevada sensibilidad y especificidad para detectar el ADN del adenovirus en muestras de diferentes orígenes, igual que el cultivo. Las PCR\* positivas en muestras de aspirados nasofaríngeos, han de interpretarse en conjunto con la clínica del paciente, ya que no siempre serán sintomáticas<sup>142</sup>. También se realizan técnicas de PCR\* cuantitativa, muy útiles en pacientes inmunodeprimidos, dado que sirve para monitorizar la respuesta al tratamiento<sup>143</sup>.

## 4.7. INFLUENZA (FLU)

### 4.7.1. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Se trata de un virus RNA de cadena sencilla, perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae* (Fig. 21). Su envoltura contiene proteínas virales como neuraminidasas y hemaglutininas, y en función de las diferencias en estas proteínas, se subdividen en Influenza A, B o C.

## INTRODUCCIÓN

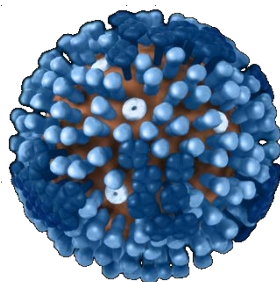


Figura 21. Influenza virus

Referencia: <http://www.cdc.gov/flu/images>

La primera referencia histórica de una epidemia de enfermedad respiratoria aguda altamente contagiosa, data del año 412 a.C por Hipócrates, existiendo numerosas referencias hasta nuestros días sobre brotes de similares características. En 1918 se aísla por primera vez el virus Influenza en la mayor pandemia conocida por este virus, la llamada "Gripe española", que acabó con la vida de 50 a 100 millones de personas en todo el mundo<sup>144</sup>. Desde entonces, en 1957, la "Gripe asiática" (virus H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) y en 1968 (virus H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) la "Gripe de Hong Kong", causaron unos 2 millones de muertes cada una. Todas ellas, así como posteriores brotes epidémicos son resultado de nuevas mutaciones del virus influenza A, procedentes de reservorios avícolas<sup>145</sup>. En 2009, se describe la variante H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, que ha producido la pandemia por influenza más reciente, esta vez procedente de una cepa de gripe porcina, con entre 43 a 89 millones de personas infectadas en todo el mundo entre abril de 2009 a abril de 2010. Se estima que ha producido entre 9000 y 18000 muertes<sup>146</sup>.

### 4.7.2. EPIDEMIOLOGÍA

Existen brotes de influenza a lo largo de todo el año, debido a la gran variabilidad antigénica del virus y de la susceptibilidad de la población, aunque presenta predominio en los meses de invierno. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la gripe estacional es responsable de entre 3 a 5 millones de casos graves de gripe y de hasta 250 000 a 500 000 muertes cada año<sup>147</sup>. La incidencia de la infección por influenza es superior en niños, ancianos y personas con enfermedades crónicas. Respecto a su incidencia en la infancia, se calcula que cada año, afecta aproximadamente al 40% de los niños menores de 5 años en Estados Unidos y a unos 90 millones en todo el



## INTRODUCCIÓN

mundo<sup>148</sup>. En estudios europeos, se demuestra que la gripe es responsable del 4% de los ingresos por infecciones respiratorias en menores de 2 años en España, llegando al 20% en Francia en brotes epidémicos<sup>149</sup>.

### 4.7.3. CLÍNICA

La infección se caracteriza por fiebre elevada, cefalea, odinofagia y congestión nasal. Puede progresar a infección del tracto respiratorio inferior, dando lugar a sibilancias, alteración en el intercambio gaseoso y en los casos más severos, a insuficiencia respiratoria. Se calcula que de los 90 millones de niños menores de 5 años infectados cada año, unos 20 millones presentan infección moderada y un millón aproximadamente infección grave<sup>148</sup>. En los adultos, la presencia de una enfermedad crónica de base, aumenta el riesgo de presentar una forma severa de infección, sin embargo, se objetiva una elevada morbi-mortalidad secundaria a influenza en niños previamente sanos, de manera que prácticamente se iguala a los niños con patología previa, como enfermedad pulmonar crónica, asma o prematuridad (Figura 22)<sup>150</sup>.

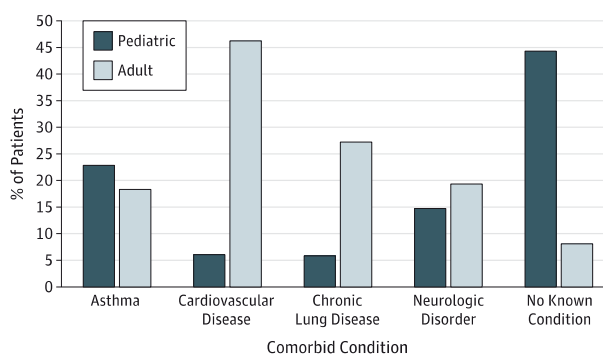


Figura 22. Prevalencia de comorbilidades en pacientes hospitalizados por influenza A en la estación 2012-2013. Adaptado de referencia<sup>150</sup>

La población infantil parece ser especialmente susceptible a presentar una infección grave, debido a diversos factores, anatómicos e inmunológicos. El menor calibre de las vías aéreas facilita la obstrucción por secreciones y la caja torácica debido a su consistencia más cartilaginosa, tiene mayor tendencia a colapsarse durante la infección, todo ello facilita la aparición de distrés respiratorio. Por otro lado, la

## INTRODUCCIÓN

respuesta inmune cualitativa y cuantitativa parece cambiar a lo largo de la infancia, circunstancia que parece favorecer la aparición de infecciones más severas<sup>147</sup>. Por todo ello, la tasa de hospitalización es mayor a menor edad del paciente, como demuestran Dawood et al (Tabla 7)<sup>152</sup>.

Edad	Tasa de hospitalización por Influenza
<6 meses	9-30/10.000 niños
6-23 meses	3-11/10.000 niños
2-4 años	1-4/10.000 niños
5-17 años	0.3-0.8/10.000 niños

Tabla 7. Tasas de hospitalización por influenza. Adaptado de referencia<sup>152</sup>

Respecto a las diferencias clínicas con otras infecciones, presentan fiebre más alta y mayor frecuencia de infiltrados radiológicos los niños infectados por influenza que los infectados por VRS (Tabla 8)<sup>149</sup>.

	INFLUENZA	VRS	P
SatO <sub>2</sub> <95%	42%	60%	0,027
Infiltrado Radiológico	64%	36%	<0,001
Temperatura> 37.9°C	83%	54%	<0,001
Días ingreso	6,8±5,6	4,9±2,2	0,004
Meses incidencia	Enero-marzo	Diciembre-enero	

Tabla 8. Comparación clínica de los pacientes hospitalizados con infección por virus influenza y por VRS. Adaptado de referencia <sup>149</sup>

### 4.7.4. DIAGNÓSTICO

Durante los meses de circulación de influenza, el diagnóstico inicial debe basarse en la sospecha clínica, aunque esto puede ser difícil fundamentalmente en los niños pequeños, dado que otros virus, como VRS o parainfluenza (hPIV), dan lugar a síntomas similares, y suelen coincidir con los brotes de influenza<sup>153</sup>. La confirmación diagnóstica se basa en el aislamiento del virus o en la detección de RNA viral en secreciones respiratorias. La realización de estas pruebas diagnósticas está indicada si el resultado va a condicionar la actitud terapéutica o la profilaxis de contactos<sup>154</sup>.

La PCR\* es el test de elección, por su elevada sensibilidad y especificidad, permitiendo además diferenciar entre tipo A o B e incluso subtipos de influenza <sup>155-157</sup>. Los test rápidos se basan en técnicas de enzimoanálisis y sus resultados están disponibles entre 10 y 30 minutos<sup>158</sup>. Se utilizan en época epidémica para confirmar los casos y prevenir la diseminación del virus, pero su negatividad no excluye la infección. El cultivo del virus no es útil en la práctica clínica dado que sus resultados tardan de 2 a 3 días, aunque sí es útil para confirmar el test rápido y para estudios epidemiológicos<sup>159</sup>.

### 4.8. PARAINFLUENZA (hPIV)

#### 4.8.1. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Es un virus RNA de cadena simple, con envuelta, perteneciente a la familia *Paramyxoviridae* (Fig. 23), al igual que el Metapneumovirus y el VRS, con quien comparte muchas similitudes en cuanto a estructura, epidemiología, características patogénicas y clínica<sup>160</sup>. Se conocen 4 tipos que afectan al ser humano (hPIV 1-4) y un 5º tipo que afecta a diversos animales, como perros y gatos y no se ha demostrado su papel en la infección humana<sup>161</sup>.

## INTRODUCCIÓN

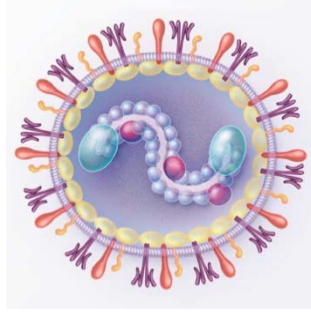


Figura 23. Virus parainfluenza. Tomado de referencia <sup>160</sup>

El hPIV<sub>3</sub> es el serotipo más prevalente y es el segundo virus tras el VRS, causante de infecciones respiratorias de vías inferiores en los niños. El hPIV 1 es el siguiente en frecuencia <sup>162</sup>.

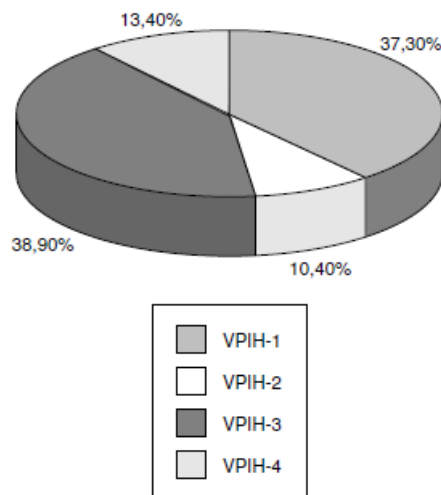


Figura 24. Frecuencia relativa de los distintos tipos de virus parainfluenza humanos. Adaptado de referencia <sup>162</sup>.

### 4.8.2. EPIDEMIOLOGÍA

Presenta una distribución estacional muy bien definida según el serotipo, el hPIV 3 generalmente se presenta en verano, mientras el hPIV 1 y 2 lo hacen en otoño y el tipo 4 en invierno <sup>162</sup> (Fig. 25).

## INTRODUCCIÓN

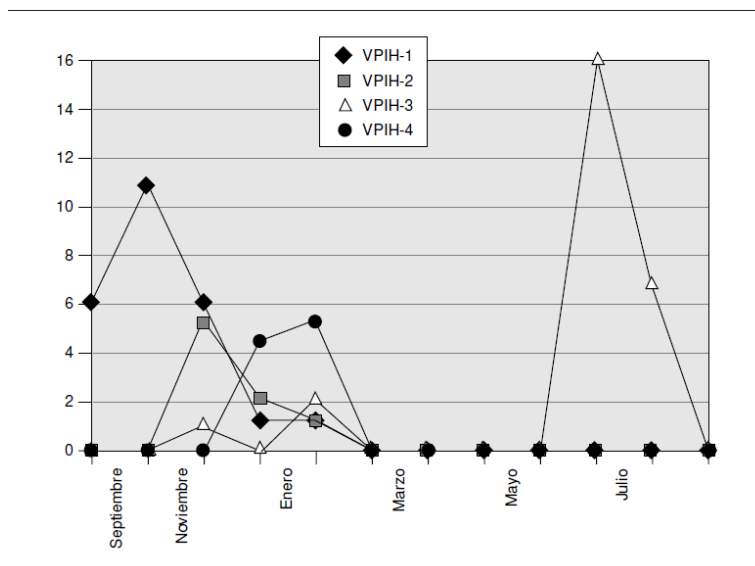


Figura 25. Distribución estacional de los distintos tipos de parainfluenza. Adaptado de referencia<sup>162</sup>.

El contagio se produce por exposición a secreciones nasales, como gotitas y fómites contaminados, o por contacto directo persona a persona. Tiene un periodo de incubación de 2 a 6 días y una elevada prevalencia, prácticamente todos los niños menores de 5 años, han estado en contacto con alguno de los tipos de hPIV<sup>163</sup>. Se describen frecuentes casos de transmisión nosocomial por hPIV y VRS, dada la gran supervivencia de ambos virus en la piel, la ropa y en muchas superficies, por lo que es fundamental para prevenirla y controlarla, insistir en el lavado de manos como medida fundamental<sup>164</sup>.

### 4.8.3. CLÍNICA

Dan lugar a todo tipo de infecciones respiratorias superiores e inferiores y existe una fuerte asociación entre los diversos tipos y cuadros clínicos específicos. El hPIV 1 da lugar a laringotraqueobronquitis, siendo el virus que lo produce con más frecuencia en los niños. El hPIV 2, también da lugar a crup o laringotraqueobronquitis, aunque suele ser más leve. El hPIV 3 se asocia sobre todo a neumonía y bronquiolitis en lactantes más pequeños y suele ser indistinguible de la clínica producida por VRS. El tipo 4 suele dar lugar a cuadros respiratorios leves, aunque se asocia también a casos de bronquiolitis y neumonía severos, sobre todo en niños con patología de base<sup>162, 165</sup>.

## INTRODUCCIÓN

### 4.8.4. DIAGNÓSTICO

Se realiza un diagnóstico de sospecha con clínica compatible cuando existe un brote conocido por el virus. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante detección del antígeno viral con técnicas de inmunofluorescencia indirecta, así como con el aislamiento del virus en cultivos celulares. Sin embargo, es de elección por su elevada sensibilidad, especificidad y mayor rapidez, la detección del RNA viral mediante técnicas de PCR\*, dentro de los test que detectan múltiples virus respiratorios de manera simultánea a partir de muestras de aspirado o secreciones oronasofaríngeas<sup>166</sup>.

### 4.9. ENTEROVIRUS (EV)

#### 4.9.1. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Es un virus RNA de cadena simple, sin envuelta, de pequeño tamaño y forma icosaédrica (Fig.26). Pertenece a la familia *Picornavirus*, como el rinovirus, parechovirus y el virus de la hepatitis A. La cápside se compone de 60 subunidades, cada una formada por 4 proteínas VP1 a VP4 <sup>167</sup>. Se dividen en 4 especies, de A a D y dentro de ellas, se conocen más de 100 serotipos diferentes.

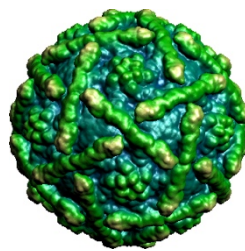


Figura 26. Enterovirus. <http://www.geneticliteracyproject.org/2014>

#### 4.9.2. EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por EV pueden aparecer a lo largo de todo el año, aunque se describe una mayor incidencia en los meses de verano y otoño<sup>168</sup>. La transmisión puede ser directa o indirecta, generalmente por contacto con heces contaminadas o por secreciones respiratorias. Tiene un periodo de incubación de entre 3 a 5 días y las

## INTRODUCCIÓN

personas infectadas pueden transmitir el virus hasta 2 semanas tras el inicio de los síntomas<sup>169</sup>. Se estiman entre 10 a 15 millones de casos sintomáticos por enterovirus cada año en Estados Unidos, siendo el echovirus 9 el subtipo más frecuente, que suele presentarse como meningitis aséptica<sup>170</sup>. Además, son responsables de un 0.3-0.5 % de las infecciones respiratorias. Se detectan muy frecuentemente en coinfección con otros virus respiratorios. Hasta el 44% de las infecciones por enterovirus, se dan en niños menores de un año y hay un cierto predominio en los varones (57%)<sup>171</sup>.

Mención especial merece el enterovirus D68 (EV-D68), ya que, aunque se conoce desde 1962 y se han descrito múltiples casos a nivel mundial desde entonces, desde diciembre de 2014, existe una alerta creciente por su asociación a un importante brote de enfermedad respiratoria aguda grave en Estados Unidos. Además, parece relacionarse también con un reciente brote de mielitis aguda flácida en niños<sup>167</sup>, si bien este dato no está totalmente confirmado. El serotipo D68, comparte muchas características con el Rinovirus y se asocia a infecciones respiratorias de vías bajas fundamentalmente.

### 4.9.3. CLÍNICA

Las infecciones por EV dan lugar a manifestaciones clínicas muy diversas, tanto a nivel respiratorio (faringitis, infección vías respiratorias superiores), neurológico (encefalitis, meningitis aséptica, parálisis aguda), hepatitis, herpangina, síndrome pie-mano-boca, miocarditis o sepsis, aunque lo más frecuente es que sean asintomáticas o se presenten con síntomas leves. Respecto al subtipo D68, suele presentarse como una infección respiratoria aguda, con tos, disnea, fiebre, cefalea, rinorrea, odinofagia y mialgias<sup>167</sup>. En el reciente brote asociado a mielitis flácida aguda en Estados Unidos, la presentación típica es de debilidad con rápida progresión, afectando a una de las dos extremidades, con afectación de pares craneales. El primer caso similar por EV-D68 en Europa, se describe en Francia en septiembre de 2014, con infección respiratoria y tetraparesia flácida<sup>172</sup>. Aunque el EV-D68 se ha identificado en el aspirado nasofaríngeo, no se ha detectado en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes afectados.

### 4.9.4. DIAGNÓSTICO

Actualmente el método diagnóstico de elección es la PCR\*, por su elevada especificidad y rapidez, además permite distinguir subtipos<sup>173</sup>. Se puede realizar en líquido cefalorraquídeo, en heces o en secreciones respiratorias, con una sensibilidad similar a la del cultivo celular.





## II. OBJETIVOS

## II. OBJETIVOS

### 1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Describir la morbilidad respiratoria debida a infecciones virales en los recién nacidos pretérmino moderados y tardíos durante sus primeros 18 meses de vida

### 2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

2.1. Comparar la incidencia de infecciones respiratorias entre los recién nacidos a término y los recién nacidos prematuros moderados y tardíos, seguidos de manera ambulatoria.

2.2. Comparar incidencia y características clínicas de las infecciones respiratorias víricas graves que precisan hospitalización, entre los recién nacidos a término y los recién nacidos prematuros moderados y tardíos.

2.3. Describir el desarrollo de episodios de sibilancias recurrentes en los recién nacidos prematuros moderados y tardíos en los primeros 18 meses, tras presentar una infección respiratoria vírica grave.

2.4. Describir el desarrollo de episodios de sibilancias recurrentes en los recién nacidos a término y recién nacidos pretérmino moderados y tardíos en los primeros 18 meses, tras presentar una infección respiratoria ambulatoria leve.



### **III. PACIENTES Y MÉTODOS**

### III. PACIENTES Y MÉTODOS

#### 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, de cohortes prospectivo longitudinal. La inclusión de pacientes al estudio ha tenido lugar desde el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2014.

La realización del estudio ha sido aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa (anexo 1). Se ha obtenido el consentimiento informado de los padres o tutores legales de todos los participantes en el estudio (anexo 2).

#### 2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se ha realizado en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, Madrid, situado al sur de la Comunidad de Madrid. Según los datos del Censo de 2014, el hospital atiende a una población aproximada de 186.696 habitantes, de los que 27.830 son menores de 15 años (14,9%). Cada año se atienden en el Servicio de Urgencias Pediátricas entre 26.000 y 27.000 niños, de los cuales en torno al 27,6% son menores de 18 meses, con una tasa de ingreso en torno al 5%. De todos los ingresos, las infecciones respiratorias constituyen un 20%, siendo la causa principal de hospitalización en menores de 18 meses.

Desde el año 1995, se realiza en el hospital un estudio prospectivo de las infecciones respiratorias de origen viral en los niños hospitalizados, en colaboración con el Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios, perteneciente al Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda). En dicho estudio se realiza el análisis virológico de las muestras recogidas mediante aspirado nasofaríngeo, que son enviadas de forma sistemática al laboratorio de referencia. Este estudio ha sido becado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) con sucesivos proyectos de investigación, siendo el último el proyecto PI:12/0129.

### 3. SUJETOS DE ESTUDIO

#### 3.1. Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los niños nacidos entre las 32+0 y las 36+6 semanas, en el Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés desde el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2014.

#### 3.2. Criterios de exclusión:

Negativa de los padres o tutores a participar en el estudio.

### 4. GRUPO CONTROL

4.1. El grupo control está compuesto por los recién nacidos a término, nacidos en el Hospital Universitario Severo Ochoa, desde enero de 2013 a diciembre de 2014 y que precisaron ingreso por infección respiratoria en los primeros 18 meses de vida. Se comparó entre ambos grupos, la incidencia de infecciones respiratorias graves, con necesidad de ingreso hospitalario, así como sus características clínicas, epidemiológicas y virológicas. El Hospital Universitario Severo Ochoa es el único centro hospitalario de la ciudad de Leganés. Se realizó por tanto una estimación de la incidencia de las infecciones respiratorias graves que precisaron hospitalización, considerando como población de referencia, todos los recién nacidos en nuestro centro durante el periodo de estudio. Se comparó la incidencia de infecciones respiratorias graves entre ambos grupos (recién nacidos a término y recién nacidos pretérmino moderados y tardíos en el mismo periodo).

#### 4.2. Cohorte de seguimiento:

De los recién nacidos a término en el mismo periodo que los prematuros incluidos en el estudio, se seleccionó una cohorte de niños seguidos desde el nacimiento hasta los 18 meses, en cuatro Centros de Salud del área de influencia de nuestro hospital, para evaluar las infecciones ambulatorias y el desarrollo de episodios de sibilancias recurrentes. Este grupo de niños forma parte del estudio titulado: *"Infecciones virales respiratorias y estudio de los factores asociados al desarrollo de sibilancias recurrentes en una cohorte de niños de la Comunidad de Madrid"*, becado por la Asociación Española de Pediatría en su primera beca de investigación (anexo 4).

### 5. RECOGIDA DE DATOS

#### 5.1. Identificación del paciente

Todos los datos se recogieron en un registro independiente de forma anónima siguiendo las recomendaciones respecto a la confidencialidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos) y en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos las recomendaciones internacionales recogidas en la declaración de Helsinki, y sus revisiones posteriores.

#### 5.2. Recogida de datos epidemiológicos

A todos los recién nacidos pretérminos moderados y tardíos en el Hospital Universitario Severo Ochoa, se les realizó de forma habitual un seguimiento en la Consulta del prematuro moderado-tardío. Al alta desde la Unidad Neonatal o desde Maternidad, se les explicó y ofreció participar en el estudio y se les entregó el consentimiento informado (anexo 2). En la primera visita en la consulta, en caso de aceptar su inclusión en el estudio, se cumplimentó un cuestionario diseñado al efecto con datos epidemiológicos, antecedentes familiares de atopia y asma, exposición al tabaco y antecedentes del embarazo y parto, así como los datos perinatales (mes de nacimiento, edad gestacional, datos antropométricos al nacer, necesidad de reanimación, ingreso en Unidad Neonatal y tipo de alimentación) (anexo 3).

Tras la visita inicial, se realizaron controles periódicos al mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses y 18 meses. En cada una de estas revisiones, se cumplimentó un cuestionario de seguimiento, donde se recogieron datos relativos a la alimentación (duración de lactancia materna exclusiva y total), vacunación, episodios de infección respiratoria (número, edad de aparición, tratamiento requerido), asistencia a guardería y aparición de posibles alergias o dermatitis atópica (anexo 3).

#### 5.3. Recogida de aspirado nasofaríngeo para detección de virus

En caso de ingreso por infección respiratoria, entre las 7 y las 8 horas de la mañana siguiente al ingreso se recogió una muestra respiratoria mediante aspirado



## PACIENTES Y MÉTODOS

nasofaríngeo, que se mantuvo refrigerada a 4°C, en medio de transporte para virus, hasta su transporte al Centro Nacional de Microbiología. El transporte tiene lugar antes de las 9h de la mañana de lunes a viernes. Las muestras de los pacientes hospitalizados durante el fin de semana, son recogidas el primer día hábil siguiente y almacenadas hasta su transporte.

### 5.4. Recogida de datos clínicos de infección respiratoria:

En caso de hospitalización, durante el ingreso se registraron en el cuestionario correspondiente (anexo 3), las variables epidemiológicas (fecha de ingreso, duración del mismo, edad del paciente), variables clínicas y analíticas (presencia y duración de fiebre, de hipoxia, la existencia o no de infiltrado radiológico, resultados analíticos en su caso, resultados del estudio virológico y tratamiento recibido).

## 6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

### 6.1. Variables epidemiológicas y de seguimiento en la consulta:

#### 6.1.1. Variables cuantitativas:

- ANTECEDENTES PERINATALES
  - o Edad gestacional al nacimiento: en semanas completas
  - o Fecha de nacimiento: día, mes y año
  - o Edad madre: años
  - o Hermanos: número
  - o Antropometría del recién nacido: peso (gramos), talla (cm) y perímetro cefálico(cm) al nacimiento con percentiles (porcentaje) según gráficas de Carrascosa 2010.
  - o Ingreso en Unidad Neonatal: días
- SEGUIMIENTO:
  - o Lactancia materna exclusiva: meses
  - o Lactancia materna total: meses
  - o Edad inicio guardería: meses
  - o Tratamiento mantenimiento con corticoides inhalados: edad inicio meses

## PACIENTES Y MÉTODOS

- Tratamiento mantenimiento con corticoides inhalados: duración total en los 18 meses
- Tratamiento mantenimiento con montelukast: edad inicio meses
- Tratamiento mantenimiento con montelukast: duración total en los 18 meses

### 6.1.2. Variables cualitativas:

- Género: hombre/ mujer.
- Malformaciones congénitas: si/no
- Enfermedades de base: ninguna, displasia broncopulmonar, cardiopatía, enfermedad neurológica, endocrinopatía.
- ANTECEDENTES FAMILIARES:
  - Enfermedades de la madre: ninguna, hipertensión, diabetes gestacional, hipotiroidismo, otras.
  - Antecedente de asma: ninguno, madre, padre, ambos progenitores, hermanos, hermano y madre, hermano y padre.
  - Antecedentes de atopia (polinosis estacional, rinoconjuntivitis alérgica, dermatitis atópica): ninguno, madre, padre, ambos progenitores, hermanos, hermano y madre, hermano y padre.
  - Tabaquismo: ninguno, madre, padre, ambos.
  - Tabaquismo materno durante la gestación: si/no
- ANTECEDENTES PERSONALES:
  - Parto: eutócico, instrumental, cesárea, cesárea urgente.
  - Maduración pulmonar con corticoides: no, incompleta (1 dosis), completa (2 dosis).
  - Necesidad de reanimación al nacimiento: nada, presión positiva en vía aérea (CPAP), presión positiva intermitente en vía aérea (PIP), intubación, masaje, drogas vasoactivas.
  - Distrés respiratorio al nacimiento: nada, taquipnea transitoria del recién nacido, enfermedad de membrana hialina (definiciones del CIE-10)

## PACIENTES Y MÉTODOS

- Taquipnea transitoria del recién nacido: alteración transitoria en la adaptación respiratoria neonatal, más frecuente en el recién nacido a término y en los nacidos por cesárea.
- Enfermedad de membrana hialina: producida por déficit de surfactante pulmonar, afecta sobre todo a los RN pretérmino, y su incidencia es tanto mayor cuanto menor es la edad gestacional.
- Asistencia respiratoria: nada, oxigenoterapia, ventilación mecánica no invasiva (CPAP/BIPAP), ventilación mecánica convencional, ventilación mecánica de alta frecuencia.
- Necesidad de ingreso en Unidad Neonatal: no, distrés respiratorio, intolerancia digestiva, ictericia, sepsis, otros.
- SEGUIMIENTO:
  - Episodios de infección respiratoria: si /no
  - Ingresos por infección respiratoria: si /no
  - Episodios de sibilantes: si/no
  - Tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados (budesonida): si/no
  - Tratamiento de mantenimiento con montelukast: si/no
  - Alergia alimentaria: si/no
  - Dermatitis atópica: si/no

### 6.2. Variables recogidas durante la hospitalización por infección respiratoria:

#### 6.2.1. Variables cuantitativas:

- Edad al ingreso por infección respiratoria: meses.
- Saturación transcutánea de oxígeno mediante pulsioxímetro portátil (NellcorR) al ingreso: porcentaje.
- Temperatura axilar máxima alcanzada en el episodio: grados centígrados.
- Duración de la fiebre, entendida como temperatura axilar  $>37,9^{\circ}\text{C}$ , desde el inicio del cuadro hasta su desaparición: días.
- Duración de la hipoxia (saturación de oxígeno ambiental  $< 94\%$ ): horas
- Duración del ingreso por causa respiratoria: días.

## PACIENTES Y MÉTODOS

- En los casos en que se considere clínicamente necesario se determinarán: Leucocitos en sangre periférica: células/mm<sup>3</sup>. Proteína C reactiva sérica: mg/L.

### 6.2.2. Variables cualitativas:

- Estacionalidad: mes del año en que ocurre la hospitalización.
- Fiebre: si/no
- Tos: si/no
- Rinorrea: si/no
- Dificultad respiratoria: si/no
- Vómitos: si/no
- Diarrea: si/no
- Irritabilidad: si/no
- Letargia: si/no
- Resultado de la radiografía de tórax (en los casos en los que se considere necesaria su realización): sin alteraciones significativas, infiltrado pulmonar/atelectasia.
- Diagnóstico clínico
  - a) Infección respiratoria de vías altas: síntomas catarrales, sin broncoespasmo asociado, acompañados o no de fiebre.
  - b) Laringitis aguda: obstrucción de la vía aérea superior acompañada de estridor inspiratorio.
  - c) Bronquiolitis: primer episodio de broncoespasmo asociado a catarro de vías altas en niños < 24 meses, o presencia de hipoxia (saturación de oxígeno < 95% determinado por pulsioximetría) e hiperinsuflación en la radiografía de tórax en ausencia de broncoespasmo (Criterios de McConnochie).
  - d) Episodios de sibilancias ocasionales (<3 episodios) y recurrentes (≥ 3 episodios): tos, sibilancias, dificultad respiratoria, en un niño menor de 2 años con episodios similares diagnosticados por un médico.
  - e) Neumonía: infiltrado focal con consolidación en la radiografía de tórax en ausencia de sibilancias.

### 7. ESTUDIO VIROLÓGICO

En todos los casos se realizó un estudio virológico de la infección respiratoria mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR\*) múltiple, para detectar los siguientes virus respiratorios: virus respiratorio sincitial (VRS) A y B, influenza A, B y C, adenovirus (ADV), metapneumovirus humano (hMPV), bocavirus humano (hBoV), parainfluenzavirus 1, 2, 3 y 4 (PIV1-4), coronavirus respiratorios 229E y OC43 (CoV), rinovirus (RV) y enterovirus (EV). Los resultados de esta primera batería de estudios virológicos se ponen en conocimiento del equipo clínico diariamente mediante correo electrónico para facilitar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes ingresados.

A su llegada al Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III), las muestras de aspirado nasofaríngeo son procesadas inmediatamente. Se extraen tres alícuotas por cada muestra en áreas de trabajo separadas para evitar contaminaciones. Las alícuotas no procesadas, se congelan y almacenan a -70°C.

#### **Extracción de ácidos nucleicos**

Los ácidos nucleicos se extraen de alícuotas de 200µl empleando el QIAamp MinElute Virus Spin Kit en el extractor automatizado QIAcube (Qiagen Valencia, CA). Se incluyen un total de 100 moléculas por tubo como control interno para chequear la eficiencia de la extracción de ácidos nucleicos y la presencia de inhibidores de amplificación.

#### **Reacción en cadena de polimerasa**

Se realizaron tres ensayos de reacción en cadena de polimerasa. En estos ensayos, la transcripción reversa(RT) y primera ronda de amplificación se llevó a cabo en un tubo simple utilizando el Kit Qiagen OneStep RT-PCR (Qiagen).

- La primera PCR detecta Influenza A, B y C, empleando un set de amplificación múltiple para virus de influenza previamente descrito<sup>157</sup>.
- La segunda PCR múltiple detecta los virus parainfluenza 1 a 4, los coronavirus 229E y OC43, enterovirus y rinovirus<sup>97</sup>.

- La presencia de virus respiratorio sincitial A y B, el metapneumovirus humano, el bocavirus humano y los adenovirus, son investigados por una tercera PCR-múltiple, previamente publicada<sup>39</sup>.

### 8. ANÁLISIS DE DATOS

#### 8.1. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o medianas y rangos intercuartílicos y las variables cualitativas como proporciones. Para el estudio de variables cualitativas se ha utilizado el test de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas, para comparaciones entre dos grupos, se empleó el test T Student y el test U Mann-Whitney y el test ANOVA de una vía y el test de Kruskal-Wallis para más de dos grupos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Para el estudio de asociaciones entre variables cuantitativas, se ha utilizado el coeficiente de correlación de Spearman o Pearson, según las variables se distribuyan o no según una distribución normal.

Los factores de riesgo asociados en el análisis univariante, con presentar infecciones respiratorias en los primeros 18 meses y con ingreso hospitalario por este motivo, se analizaron mediante regresión logística para determinar la asociación independiente de cada uno de estos factores con la variable de resultado. Igualmente, los factores asociados con el desarrollo de sibilancias recurrentes se analizaron mediante análisis univariante y análisis multivariable posterior.

Todo el análisis se realiza con el programa Statistical Package of Social Science (SPSS), versión 22.0.



## **IV. RESULTADOS**



IV. RESULTADOS

1. Descripción general de los niños estudiados

Desde el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2014, nacieron 208 recién nacidos prematuros moderados y tardíos en el Hospital Universitario Severo Ochoa, lo que supone el 7,27% del total de recién nacidos vivos (2.861) en dicho periodo. Todos se incluyeron inicialmente en el estudio, siendo el tamaño de la muestra de 202 niños al final del mismo (6 de ellos se perdieron durante el seguimiento). En la siguiente figura, se muestra el diagrama de flujo de los pacientes incluidos (Fig. 27).

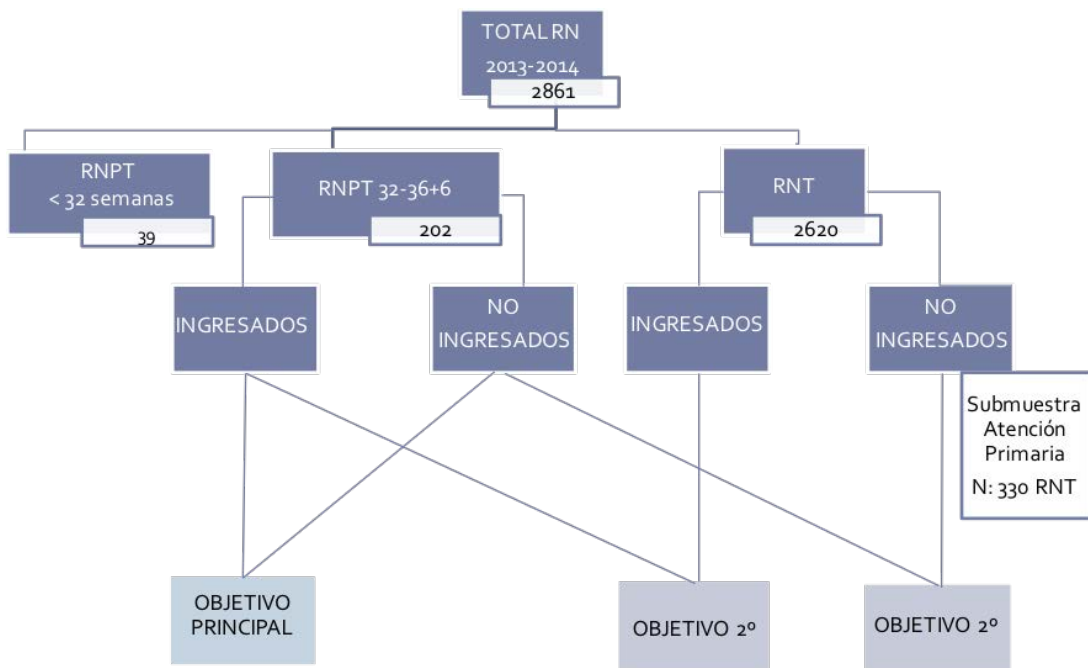


Figura 27. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio

## RESULTADOS

### 2. Descripción de la cohorte de prematuros moderados y tardíos

#### 2.1. Antecedentes familiares

La edad media de las madres en el momento del parto fue 33,10 años ( $\pm 5,35$ ). El 41,1% (83/202) de las madres eran primigestas. La mediana de número de hermanos fue 1 (rango 0-4). La procedencia de las madres se muestra en la figura (Fig. 28). El 73% (148/202) eran españolas, seguidas por africanas y latinoamericanas.

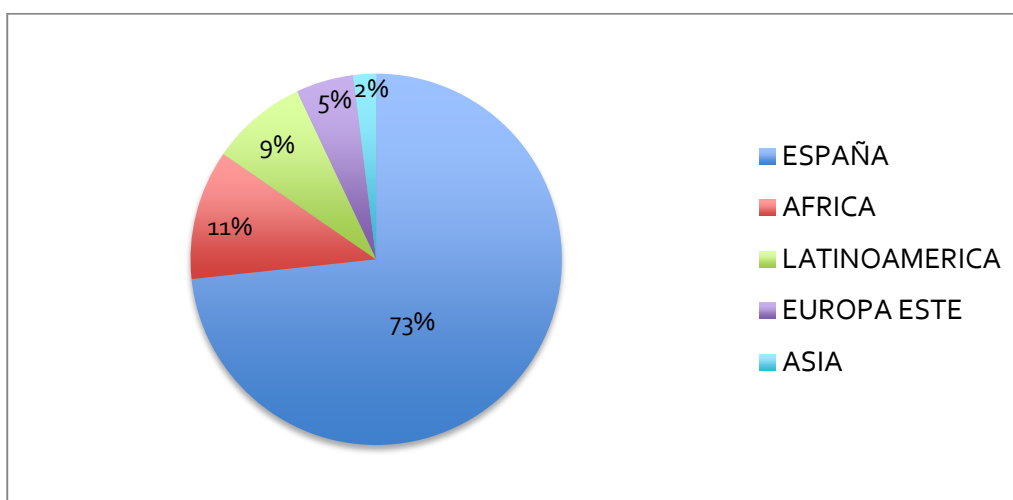


Figura 28. Procedencia geográfica de las madres de los recién nacidos prematuros

Respecto a los antecedentes familiares de asma o atopia, se presentan en la tabla 9:

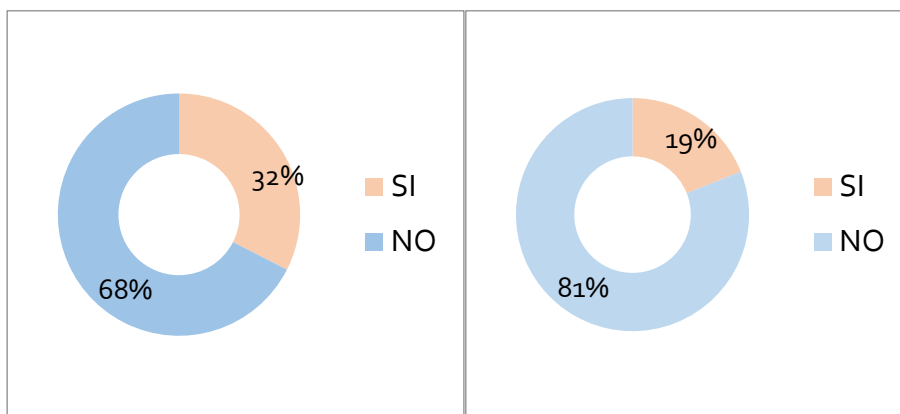
	Antecedentes madre	Antecedentes padre	Antecedentes hermanos
<b>Ninguno</b>	79,7%(161/202)	85,1%(172/202)	88,1%(178/202)
<b>Atopia</b>	13,9%(28/202)	8,9%(18/202)	2,5%(5/202)
<b>Asma</b>	2%(4/202)	3%(6/202)	8,9%(18/202)
<b>Asma y atopia</b>	4,5%(9/202)	3%(6/202)	0,5%(1/202)

Tabla 9. Porcentaje de antecedentes familiares de asma y/o atopia

## RESULTADOS

### 2.2. Exposición a humo de tabaco

Respecto al tabaquismo, en un 32% (65/202) de los domicilios de los niños estudiados, había al menos un familiar fumador. El 19% (38/202) de las madres eran fumadoras (Fig. 29)



A)

B)

Figura 29. Porcentaje de fumadores en domicilio (A) y porcentaje de madres fumadoras(B)

### 2.3. Datos epidemiológicos

De los 202 niños estudiados, 123 eran varones (60,9%) y 79 mujeres (39,1%). Los prematuros moderados supusieron el 1,01%(29/2861) y los prematuros tardíos el 6,04% (173/2861) del total de recién nacidos vivos. La distribución por semanas de edad gestacional se muestra a continuación (tabla 10 y figura 30):

	2013	2014	Total
32 semanas	3	9	12
33 semanas	7	10	17
34 semanas	14	14	28
35 semanas	29	26	55
36 semanas	47	43	90
Total	100	102	202

Tabla 10. Distribución por semanas de edad gestacional al nacimiento

## RESULTADOS

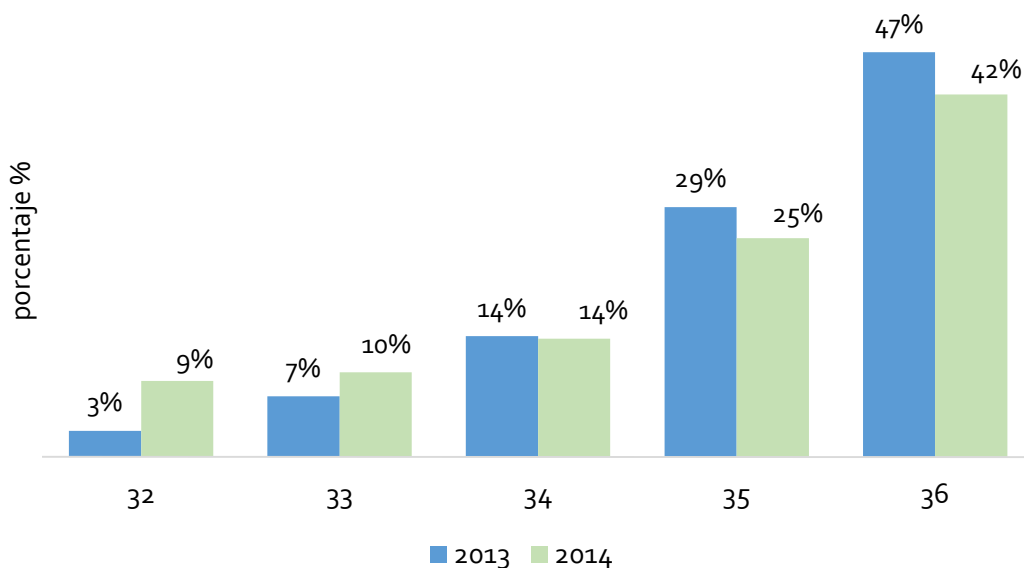


Figura 30. Distribución por semanas de edad gestacional al nacimiento

Analizando el mes de nacimiento, se objetivaron picos de mayor incidencia en abril (11,8%, 24/202), agosto (10,8%, 22/202) y en los meses de otoño (Fig. 31):

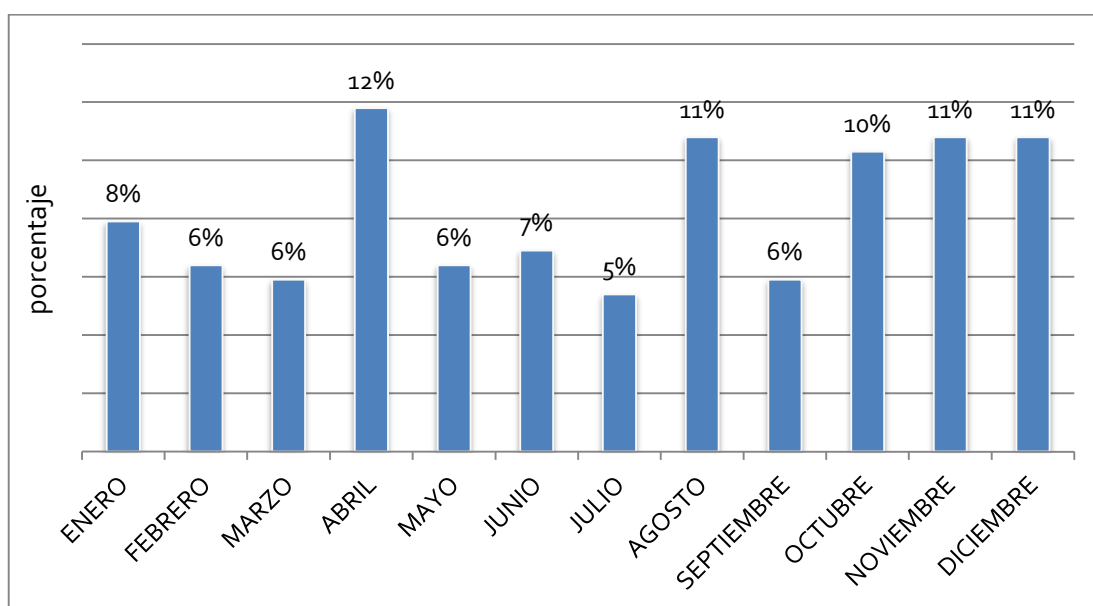


Figura 31. Distribución mensual de nacimientos de prematuros moderados y tardíos, 2013-2014

## RESULTADOS

### 2.4. Datos antropométricos

Al nacimiento, la media de peso fue 2,39 kg ( $\pm 0,51$ ), la de talla 46,06 cm ( $\pm 3,06$ ) y la del perímetro cefálico de 31,99 cm ( $\pm 1,87$ ). El 12,4%(25/202) presentaron bajo peso para su edad gestacional al nacimiento (percentil de peso <p3).

### 2.5. Datos perinatales

#### Tipo de parto

El tipo de parto más frecuente fue el parto eutócico (51%, 103/202), seguido de la cesárea electiva (28,7%, 58/202), la cesárea urgente (11,9%, 24/202) y el parto instrumental (8,4%, 17/202) (Fig. 32)

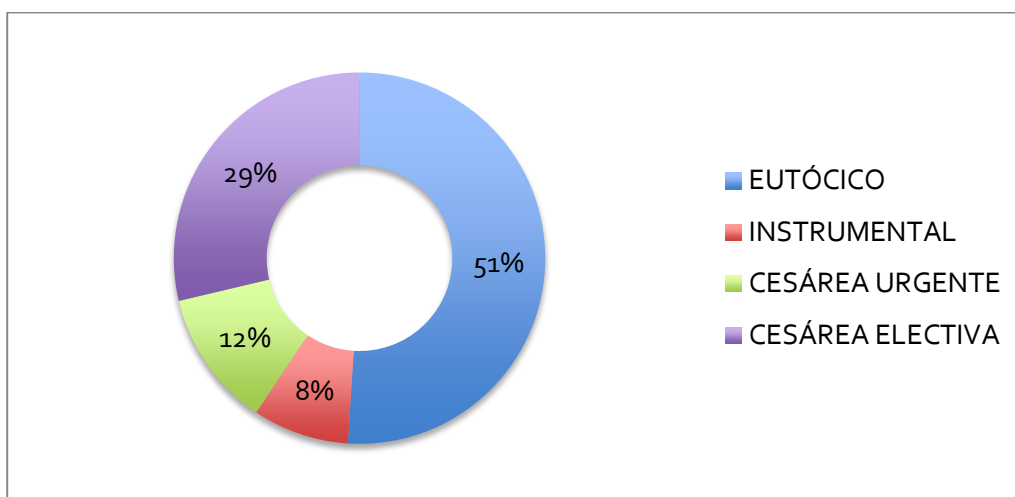


Figura 32. Tipo de parto

#### Partos gemelares

En la serie estudiada, el 23% (46/202) de los partos fueron gemelares (Fig. 33)

## RESULTADOS

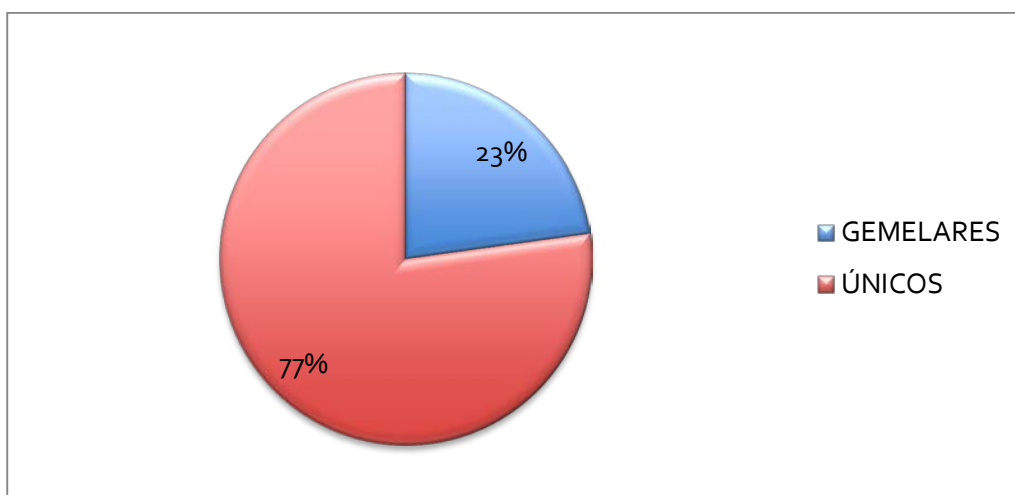


Figura 33. Porcentaje de recién nacidos prematuros gemelares

### Maduración pulmonar

Recibieron maduración pulmonar con corticoides antes del parto, un 21,3% (43/202) de forma completa (2 dosis) y 2,5% (5/202) de forma incompleta (1 dosis) (Fig. 34).

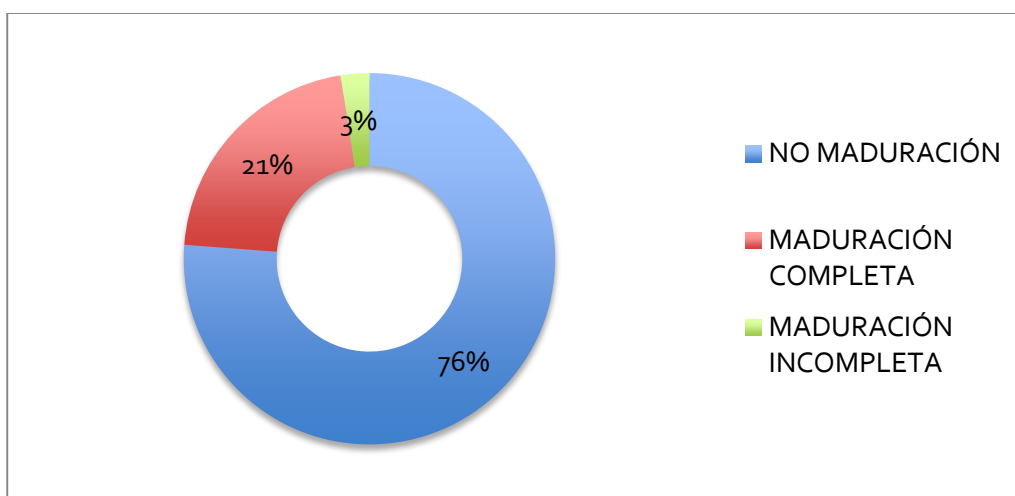


Figura 34. Porcentaje de recién nacidos que recibieron maduración pulmonar

### Reanimación al nacimiento

En relación con la necesidad de reanimación al nacimiento, se observa que el 72,3% (146/202) no precisó ninguna maniobra de reanimación, el 10,6% (21/202) requirió ventilación con presión positiva al final de la espiración (CPAP), 15% (30/202)

## RESULTADOS

presión positiva intermitente (PIP) y sólo el 1% (2/202) precisó medidas avanzadas (intubación, masaje o drogas vasoactivas) (Fig. 35)

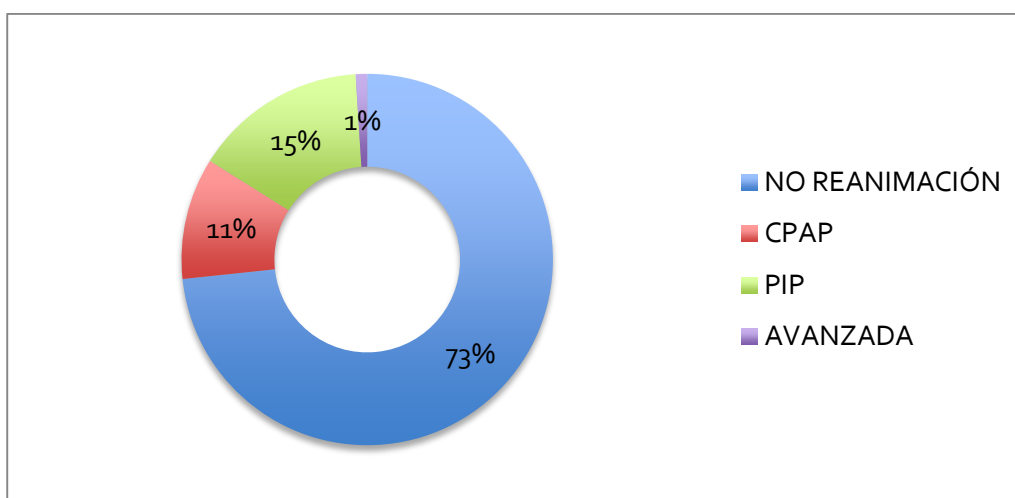


Figura 35. Necesidad de reanimación al nacimiento

### Ingreso al nacimiento

Al nacimiento, un 59,4% (120/202) de los niños estudiados, precisó ingreso en la Unidad Neonatal, siendo la causa más frecuente de ingreso el distrés respiratorio (32,8%, 66/202), seguido de la hipoglucemia (10,4%, 21/202), problemas de alimentación (8%, 16/202) e ictericia (6,5%, 13/202).

Dentro del distrés respiratorio, se objetivó con más frecuencia la taquipnea transitoria (30,8%, 62/202). El 3% (6/202) presentó enfermedad de membrana hialina (Fig. 36).

## RESULTADOS

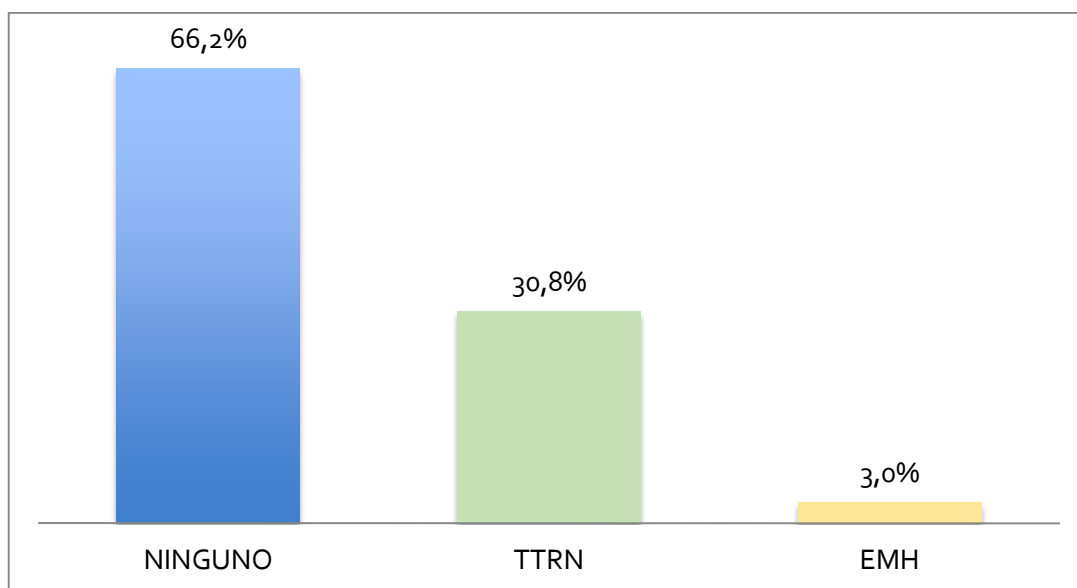


Figura 36. Frecuencia y tipo de de distrés respiratorio al nacimiento

Respecto al tratamiento recibido en el contexto de la dificultad respiratoria, el 13,9 % (28/202) precisó ventilación mecánica no invasiva (CPAP) y el 1,5% (3/202) ventilación mecánica invasiva convencional. En un 3% (6/202) se administró surfactante, en la mitad de los casos, mediante técnica de INSURE (intubación para administración de surfactante, seguida de extubación) (Fig. 37)

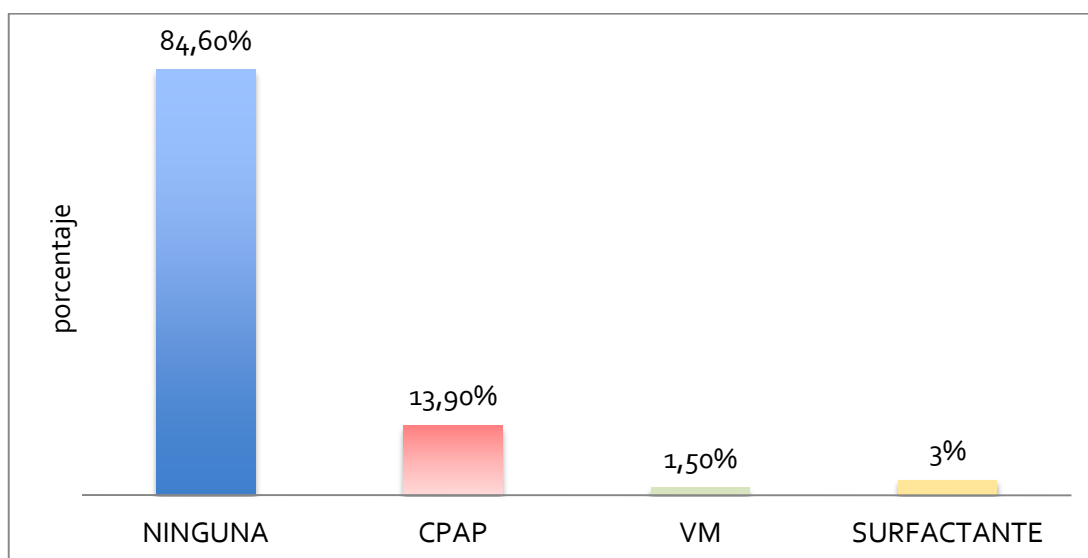


Figura 37. Porcentaje de niños con necesidad de asistencia respiratoria al nacimiento



## RESULTADOS

La duración media de la asistencia respiratoria cuando se precisó, fue de 19,97 ( $\pm 21,12$ ) horas (Fig. 38)

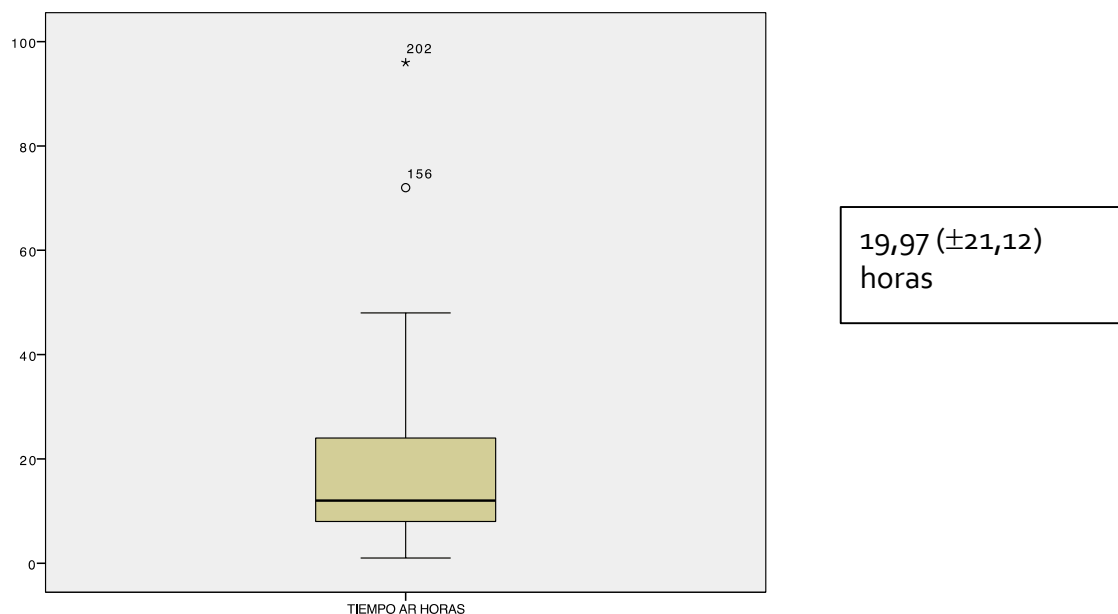


Figura 38. Duración media (horas) de la asistencia respiratoria

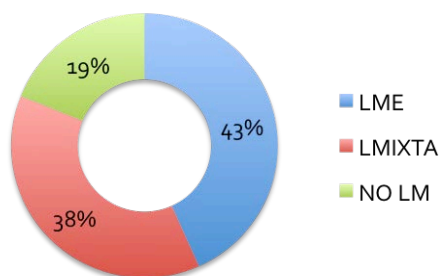
### 2.6. Seguimiento de los recién nacidos pretérmino moderados y tardíos

#### 2.6.1. Alimentación

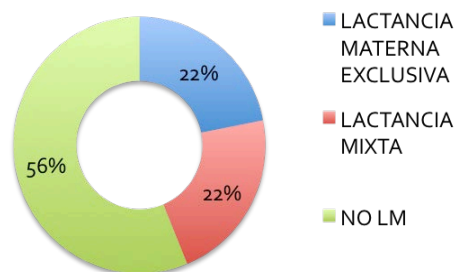
En el primer mes de vida, un 43,1% (87/202) de los prematuros estudiados, recibió lactancia materna exclusiva, el 37,6% (76/202) lactancia mixta y el 18,8% (38/202) fórmula artificial. Durante el seguimiento, a los 6 meses, el 22% (44/202) mantuvo lactancia materna exclusiva y el 22% (44/202) lactancia mixta. A los 12 meses, el 17% (34/202) continuó recibiendo lactancia materna junto a la alimentación complementaria. El tiempo medio de lactancia materna exclusiva fue de 1,93 ( $\pm 2,54$ ) meses y de lactancia materna total de 5,72 ( $\pm 5,35$ ) meses (Fig. 39 y 40).

## RESULTADOS

### ALIMENTACIÓN 1 MES



### ALIMENTACIÓN 6 MESES



### ALIMENTACIÓN 12 MESES

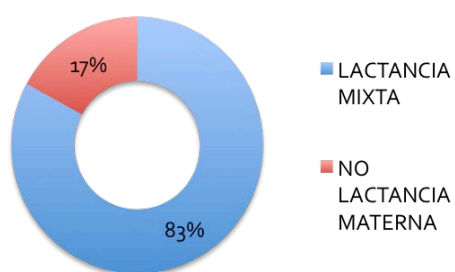


Figura 39. Tipo de lactancia recibida en los primeros 12 meses

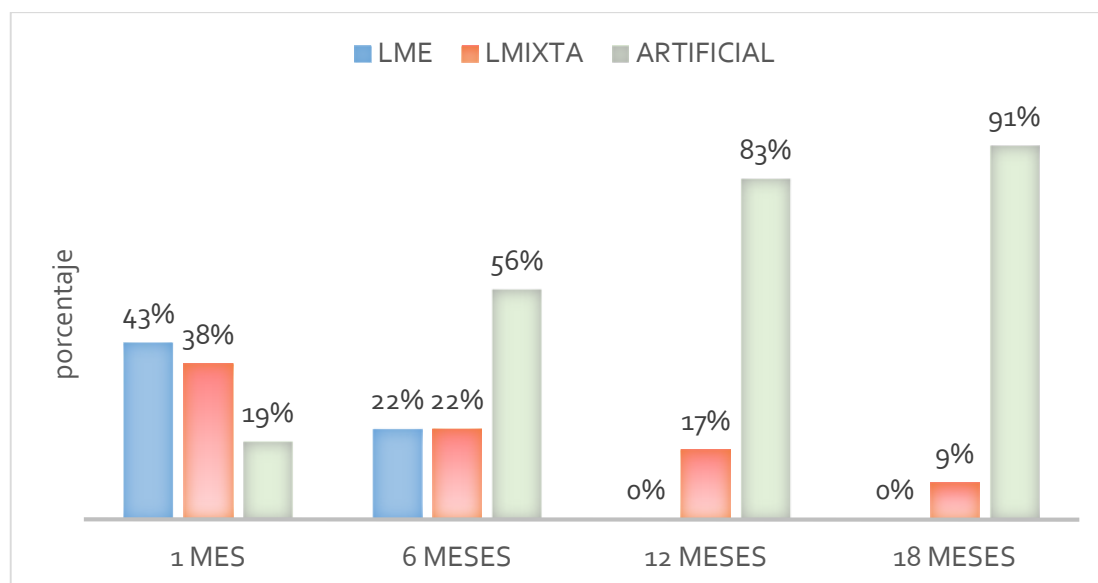


Figura 40. Evolución de la tasa de lactancia materna en los primeros 12 meses

## RESULTADOS

### 2.6.2. Asistencia a guardería

Durante el seguimiento, se observó que el 64,4% (130/202) de los niños no acudieron a guardería en sus primeros 18 meses de vida, el 4,5% (9/202) acudió antes de los 6 meses, el 21,8% (44/202) entre los 6 y los 12 meses y el 8% (16/202) a partir de los 12 meses (Fig. 41). En los que acudieron, la edad media al inicio fue de 10,28 ( $\pm 4,32$ ) meses.

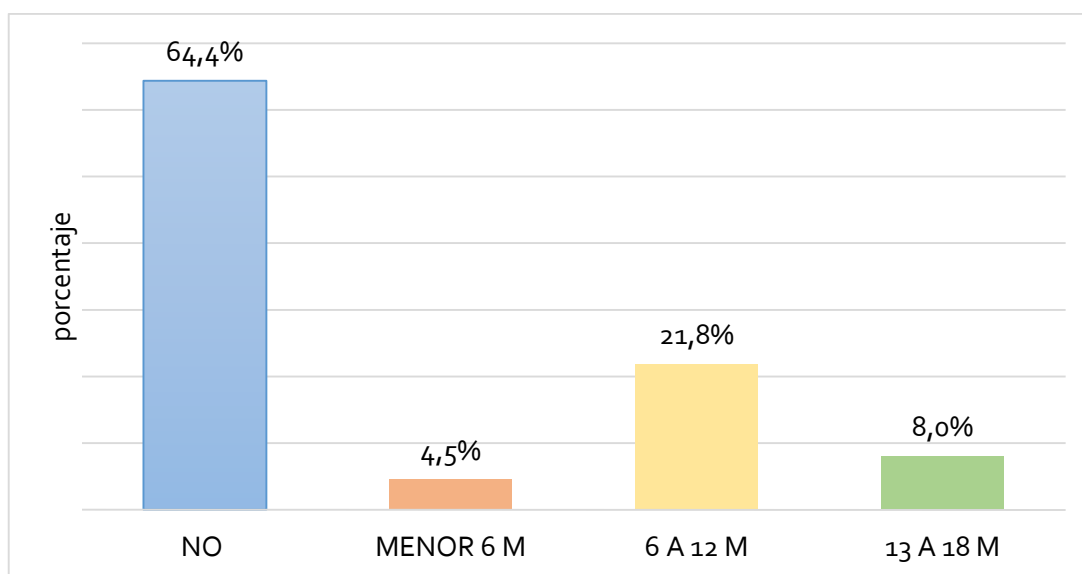


Figura 41. Asistencia a guardería en primeros 18 meses de vida

### 2.6.3. Alergia alimentaria y dermatitis atópica

El 6% (12/202) de niños presentó alguna alergia alimentaria (siendo la más frecuente a las proteínas de leche de vaca, 3,5%, 7/202) y el 13% (26/202) de niños desarrolló dermatitis atópica durante el seguimiento (Fig. 42 y 43).

## RESULTADOS

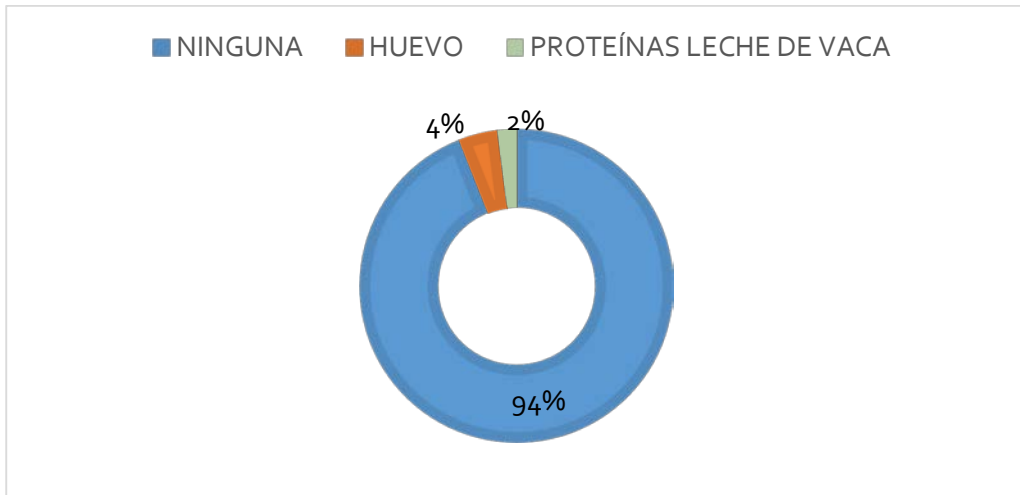


Figura 42. Prevalencia de alergias alimentarias

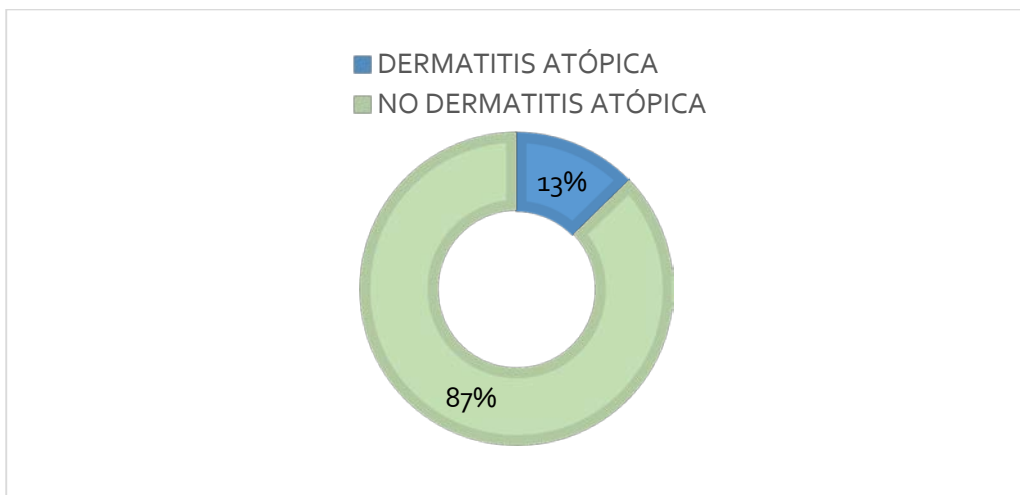


Figura 43. Prevalencia de dermatitis atópica

### 2.7. Patología respiratoria

#### 2.7.1. Bronquiolitis

Durante el periodo de estudio, el 59,4% (120/202) de los niños estudiados presentaron un episodio de bronquiolitis, con una media de edad de 7,17 ( $\pm 4,6$ ) meses (mediana 7 meses). Precisaron hospitalización el 37,3% (45/120) de ellos, lo

## RESULTADOS

que supone que un 22,2% (45/202) del total de la muestra estudiada ingresó en los primeros 18 meses de vida por dicho motivo (Fig. 44).

La media de edad de los niños que precisaron ingreso por bronquiolitis fue de 5,07 ( $\pm 4,60$ ) meses (mediana 3 meses). El 5,8% (7/120) de los prematuros que presentó bronquiolitis, precisó traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos debido a su bronquiolitis (edad media 5 ( $\pm 4,08$ ) meses al ingreso, mediana 3 meses) (Fig. 45).

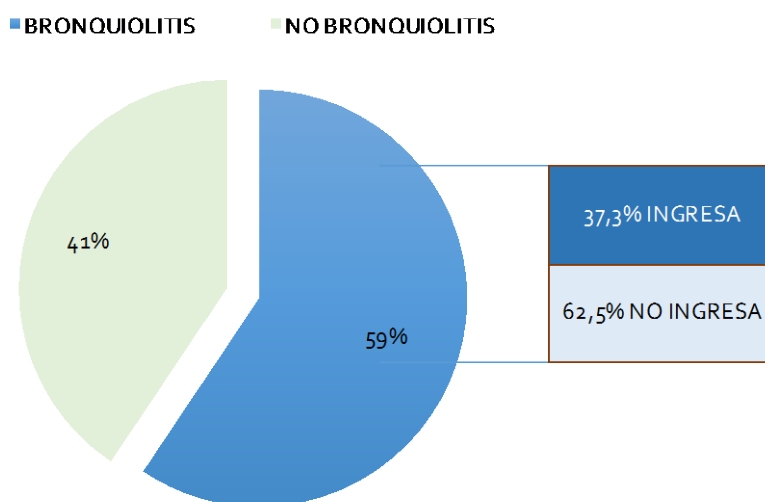


Figura 44. Frecuencia de bronquiolitis total y de ingreso por bronquiolitis

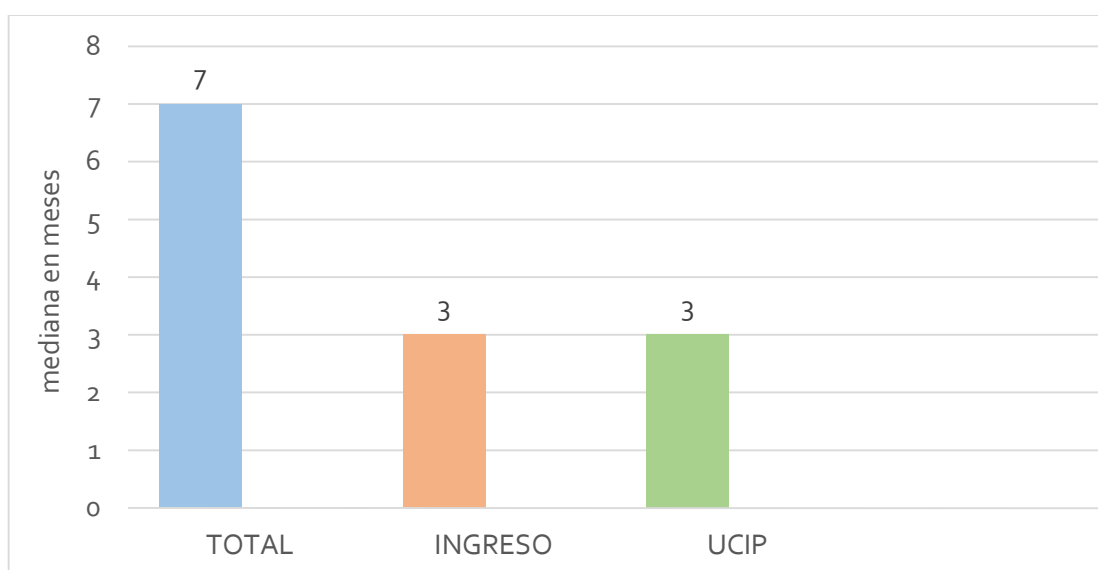


Figura 45. Edad (mediana) de los niños en el momento de presentar un episodio de bronquiolitis y en los subgrupos que precisaron ingreso hospitalario e ingreso en UCIP

## RESULTADOS

### 2.7.2. Episodios de sibilancias

En el seguimiento ambulatorio, se objetivó la aparición de al menos un episodio de sibilancias tras la bronquiolitis en el 36,6 % (74/202) de los niños estudiados, con una edad media en el primer episodio de 10,15 ( $\pm 4,2$ ) meses. El 28,7 % (58/202) del total de prematuros, presentó sibilancias recurrentes a lo largo de sus primeros 18 meses de vida (Fig. 46).

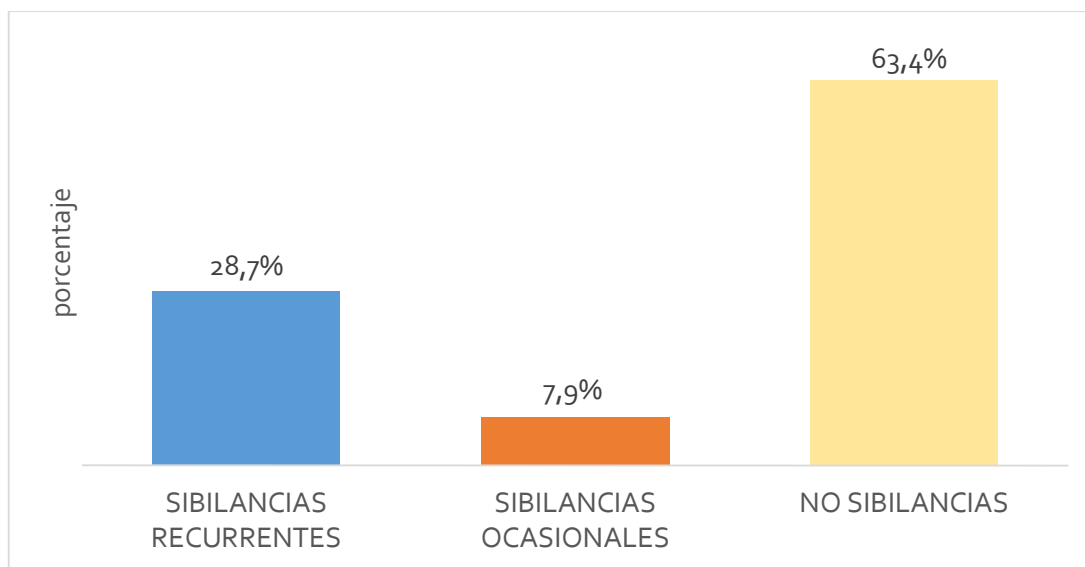


Figura 46. Presencia de episodios de sibilancias ocasionales y recurrentes en primeros 18 meses

### 2.8. Análisis de factores de riesgo de bronquiolitis, ingreso por bronquiolitis y desarrollo de sibilancias

#### 2.8.1. Factores de riesgo asociados a presentar bronquiolitis

En el análisis univariado realizado para analizar los posibles factores de riesgo asociados a presentar bronquiolitis en el grupo de prematuros estudiados, se objetivó una mayor incidencia en aquellos que asistían a guardería, los que tenían hermanos y aquellos cuyos hermanos tenían antecedentes de asma/atopia, como se describe a continuación (tabla 11).

En aquellos prematuros con hermanos, el 66,4% (79/119), presentó bronquiolitis, mientras que en los que no tenían hermanos, presentó bronquiolitis el

## RESULTADOS

49,4% (41/83). Esto supone un riesgo 2 veces mayor de presentar bronquiolitis en caso de tener hermanos (Fig. 47).

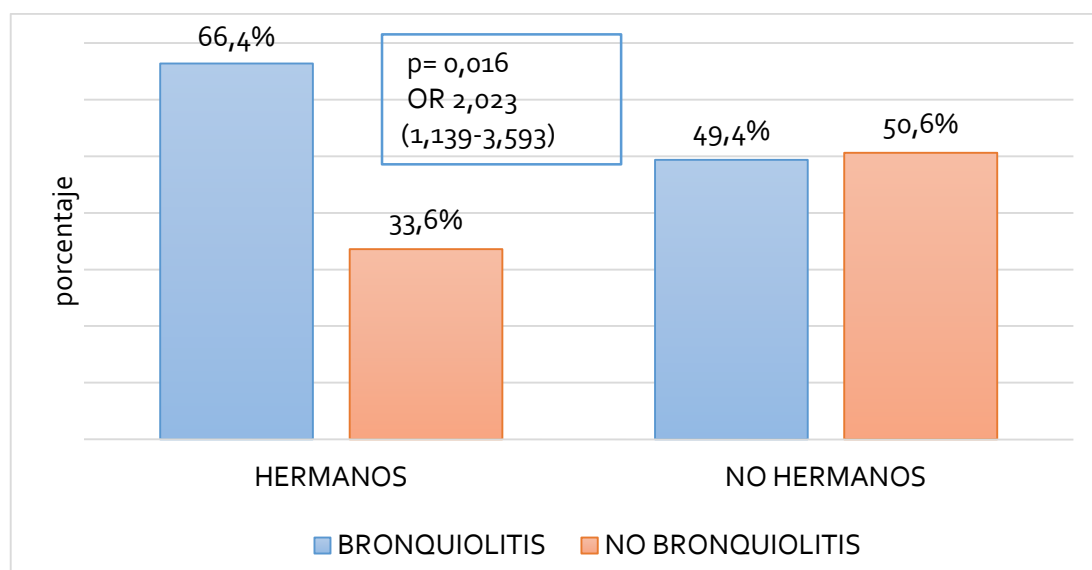


Figura 47. Frecuencia de bronquiolitis en prematuros con hermanos y sin hermanos

Respecto a los antecedentes de los hermanos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, ya que el 79,2% (19/24) de los niños con hermanos asmáticos y/o atópicos, presentó bronquiolitis, frente al 56,7% (101/178) que presentó bronquiolitis en caso de hermanos sin antecedentes de asma y/o atopia ( $p=0,036$ ). Esto supone una OR de 2,897 (1,036-8,105) de presentar bronquiolitis en caso de tener hermanos con asma y/o atopia (Fig. 48).

## RESULTADOS

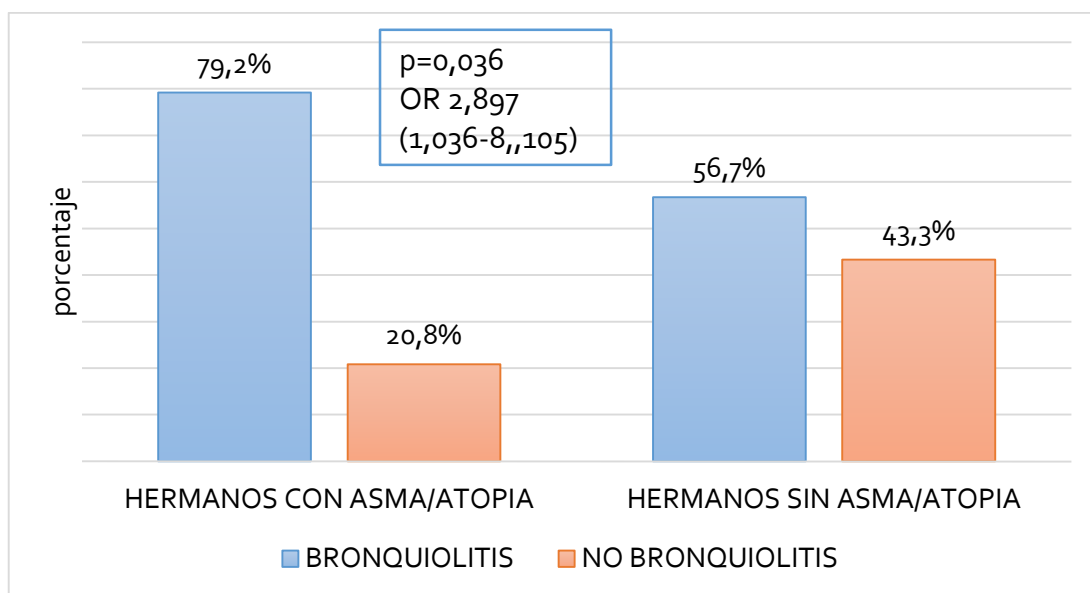


Figura 48. Asociación de bronquiolitis con antecedentes de asma/atopia en hermanos

Presentaron bronquiolitis con más frecuencia aquellos niños que acudieron a guardería a cualquier edad (72,2%, 52/72) que los que no acudieron a guardería (52,3%, 68/130),  $p=0,006$ , OR 2,371 (1,275-4,407) (Fig. 49).

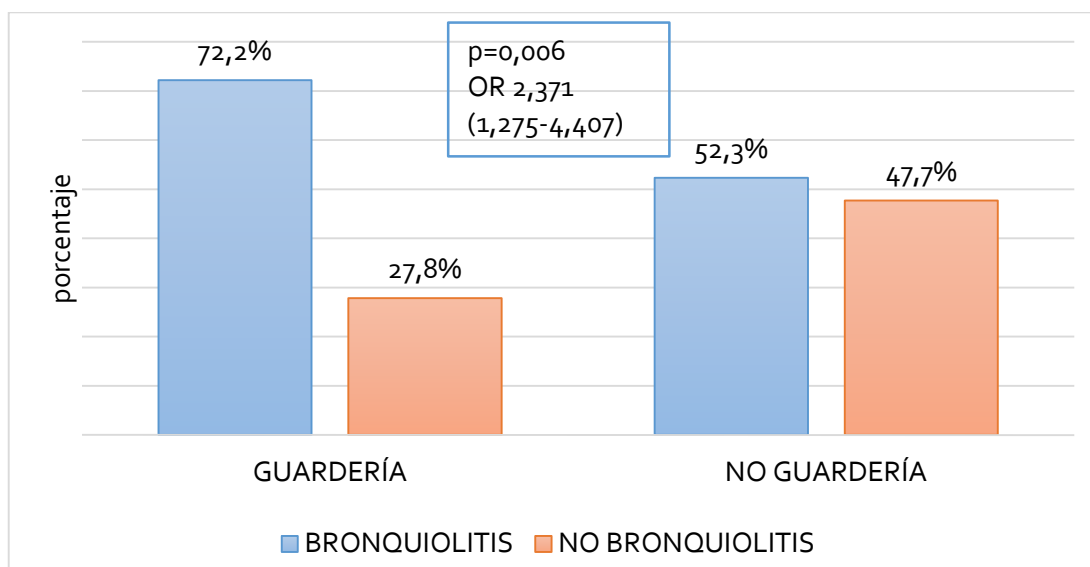


Figura 49. Asociación de bronquiolitis con asistencia a guardería en primeros 18 meses

Al comparar ambos grupos según la edad de inicio de guardería, sólo se mantuvo la diferencia en el grupo de niños que acudió a guardería en los primeros 6 meses de vida (Fig. 50)



## RESULTADOS

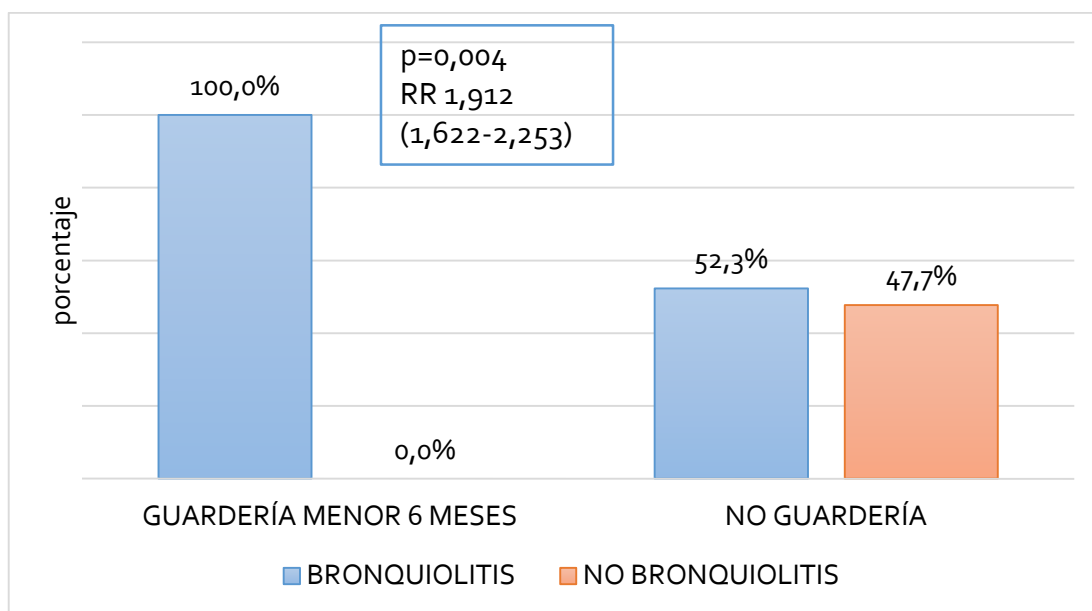


Figura 50. Asociación de bronquiolitis en niños que acuden a guardería en primeros 6 meses y en niños que no acuden a guardería

	OR CRUDA (IC 95%)	p
Tener hermanos	2,023 (1,139-3,593)	0,016
Hermanos con asma/atopia	2,897 (1,036-8,105)	0,036
Acudir a guardería	2,371 (1,275-4,407)	0,006

Tabla 11. Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo bronquiolitis en prematuros moderados y tardíos (análisis univariado)

En la distribución por edad gestacional en ambos grupos, el grupo más numeroso fue el de nacidos a las 36 semanas de edad gestacional, tanto en los que presentaron bronquiolitis (48,3%, 58/120) como en los que no la presentaron (39%, 32/82), sin existir diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,116$ ).

## RESULTADOS

Cuando los pacientes se agruparon en prematuros moderados y tardíos, se observó una mayor tendencia a presentar bronquiolitis entre los niños de mayor edad gestacional, acercándose la diferencia a la significación estadística ( $p=0,08$ ) (Fig. 51).

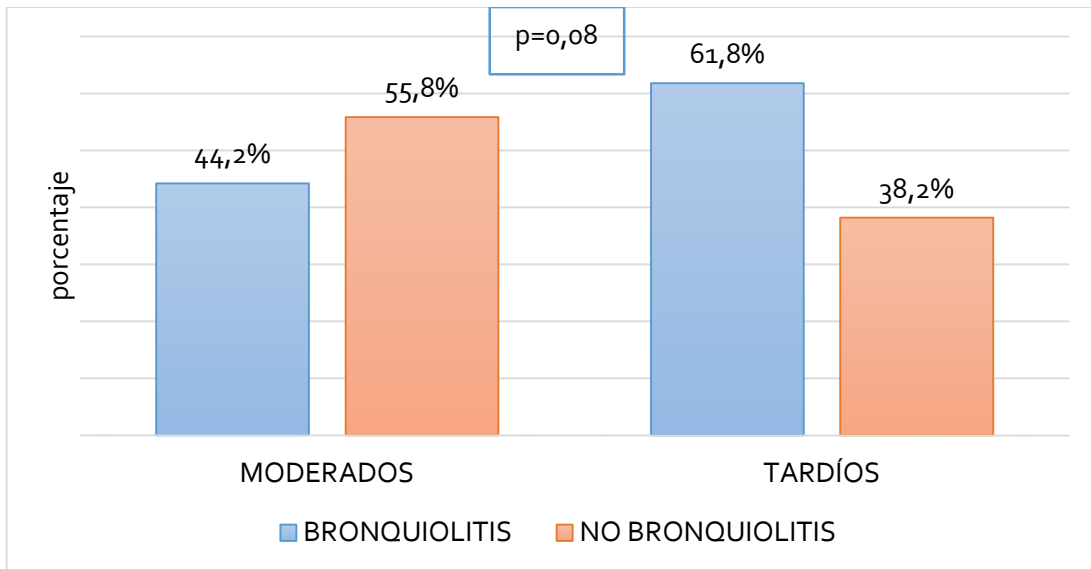


Figura 51. Frecuencia de bronquiolitis en prematuros moderados y tardíos

Analizando la necesidad de reanimación al nacimiento, en ambos grupos la mayoría no precisó reanimación (77,5%, 93/120 en el grupo de bronquiolitis y 64,6%, 53/82 en el grupo de no bronquiolitis). Entre los niños que precisaron algún tipo de reanimación, lo más frecuente en ambos grupos fue la presión positiva intermitente (12,5%, 15/120 en el grupo de bronquiolitis, 18,2%, 15/82 en el grupo de no bronquiolitis), acercándose la diferencia a la significación estadística ( $p=0,08$ ) (Fig. 52)

## RESULTADOS

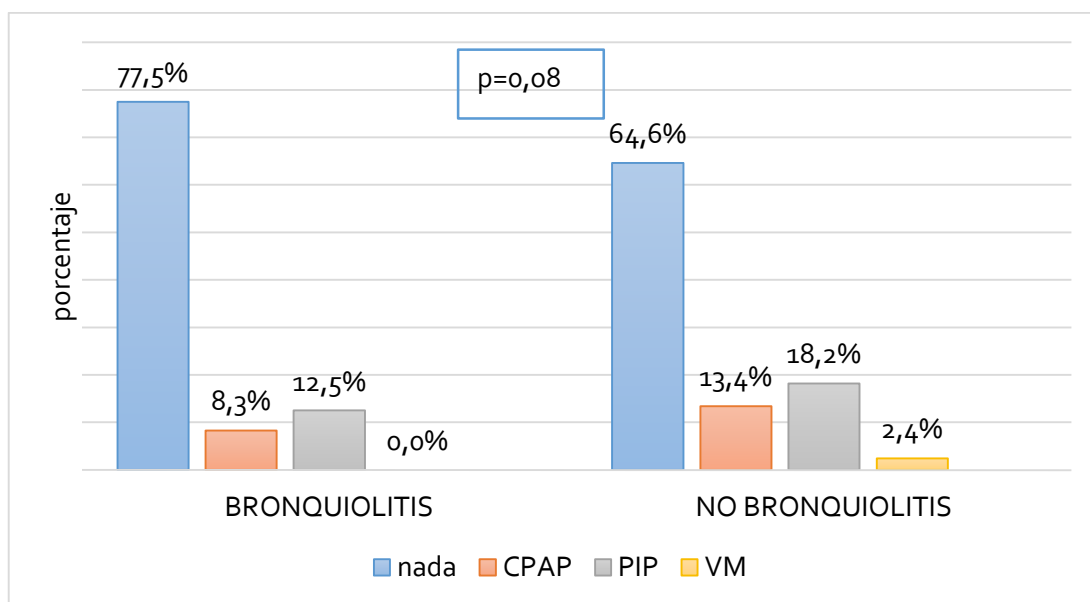


Figura 52. Necesidad de reanimación al nacimiento en ambos grupos

En el análisis de otros posibles factores de riesgo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de niños que presentó bronquiolitis y el grupo de niños que no la presentó (tabla 12).

## RESULTADOS

	BRONQUIOLITIS (n= 120)	NO BRONQUIOLITIS (n= 82)	p
Sexo (varón)	75/120 (62,5%)	48/82 (58,5%)	0,571
Peso nacimiento (media kg ± DS)	2,40 (0,51)	2,37 (0,55)	0,633
Parto eutócico	60/120 (50%)	43/82 (52,4%)	0,660
Corticoides (si)	22/120(18,3%)	21/82 (25,6%)	0,215
Gemelar (si)	31/120 (25,8%)	15/82 (18,2%)	0,209
Distrés al nacimiento	38/120 (31,7%)	31 /82(37,8%)	0,366
Edad materna (media años ± DS)	33,23 (±5,56)	33,23 (±5,08)	0,771
Asma/atopia en la madre	25/120 (20,9%)	16/82 (19,5%)	0,818
Asma/atopia en el padre	17/120 (14,2%)	13/82 (15,9%)	0,919
Exposición tabaco (si)	43/120 (35,8%)	22/82 (26,8%)	0,280
Lm exclusiva 1ºmes (si)	58/120 (48,3%)	29/82 (35,3%)	0,119
Lm total 6 meses (si)	52/120 (43,3%)	37/82 (45,1%)	0,677

Tabla 12. Comparación de prematuros con y sin bronquiolitis

Finalmente, para evaluar de forma independiente la asociación de las variables que en el análisis univariado se asociaron de forma significativa con presentar bronquiolitis, éstas se introdujeron en un modelo de regresión logística. Se incluyeron: tener hermanos, tener hermanos con asma/atopia y acudir a guardería. Las variables tener hermanos y acudir a guardería, mantuvieron asociación significativa con el desarrollo de bronquiolitis. Por el contrario, tener hermanos con

## RESULTADOS

antecedentes de asma/atopia, no se asoció de manera independiente en el análisis multivariable con presentar bronquiolitis (tabla 13).

	OR AJUSTADA (IC 95%)	p
Acudir a guardería	2,362 (1,249-4,466)	<b>0,008</b>
Tener hermanos	2,182 (1,198-3,973)	<b>0,011</b>
Hermanos con asma/atopia	1,813 (0,601-5,470)	0,291
Prematuridad (prematuro moderado)	0,551 (0,234-1,301)	0,174

Tabla 13. Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de bronquiolitis en prematuros moderados y tardíos (análisis multivariable)

### 2.8.2. Factores de riesgo asociados a precisar hospitalización por bronquiolitis

Se analizaron los posibles factores de riesgo asociados al ingreso por bronquiolitis, comparando los prematuros que precisaron ingreso (45/202) en los primeros 18 meses de vida frente a los que no precisaron ingreso (157/202). En el análisis univariado, se observó mayor frecuencia de ingresos por bronquiolitis en caso de existir exposición al humo de tabaco en domicilio, padre fumador y asistencia a guardería en los primeros 6 meses, como se describe a continuación (tabla 14).

En caso de existir fumadores en domicilio, el 40% (26/65) de los niños precisó ingreso por bronquiolitis, mientras que, en caso de no haber fumadores, el 14,1% (19/135) ingresó por bronquiolitis ( $p < 0,0001$ ). Esto, supone un riesgo 4 veces mayor de precisar hospitalización por bronquiolitis en caso de existir fumadores en el domicilio (Fig. 53).

## RESULTADOS

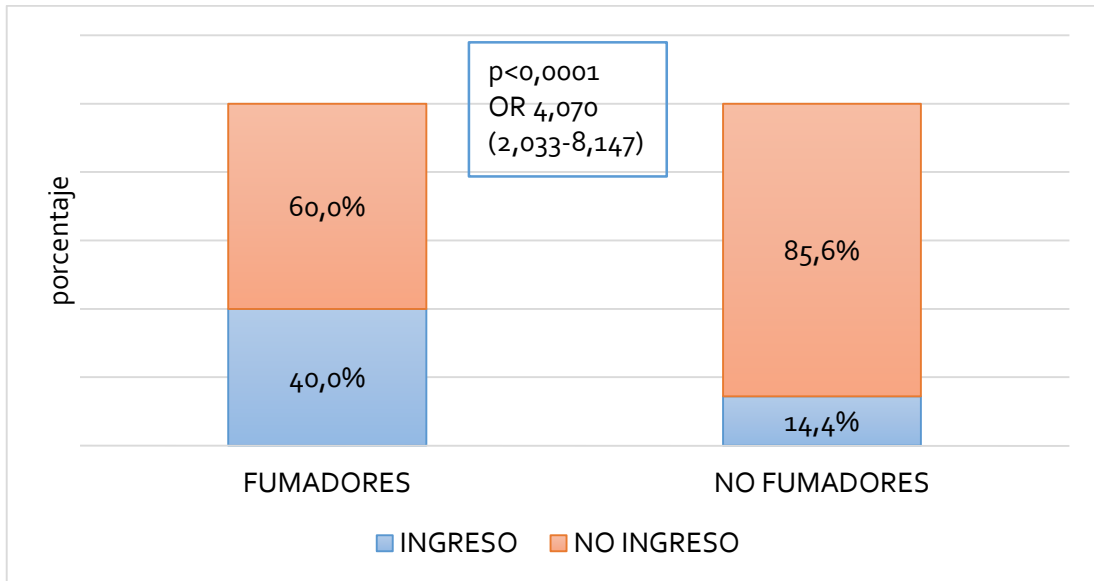


Figura 53. Asociación de ingreso por bronquiolitis a existencia de fumadores en domicilio

En caso de que el padre fuera fumador, el 40% (20/50) de los niños precisó ingreso por bronquiolitis frente al 17% (25/147) de niños que ingresaron en caso de padre no fumador ( $p=0,001$ ) (Fig. 54). Esto supone una probabilidad 3 veces mayor de requerir ingreso por bronquiolitis en aquellos niños cuyos padres eran fumadores.

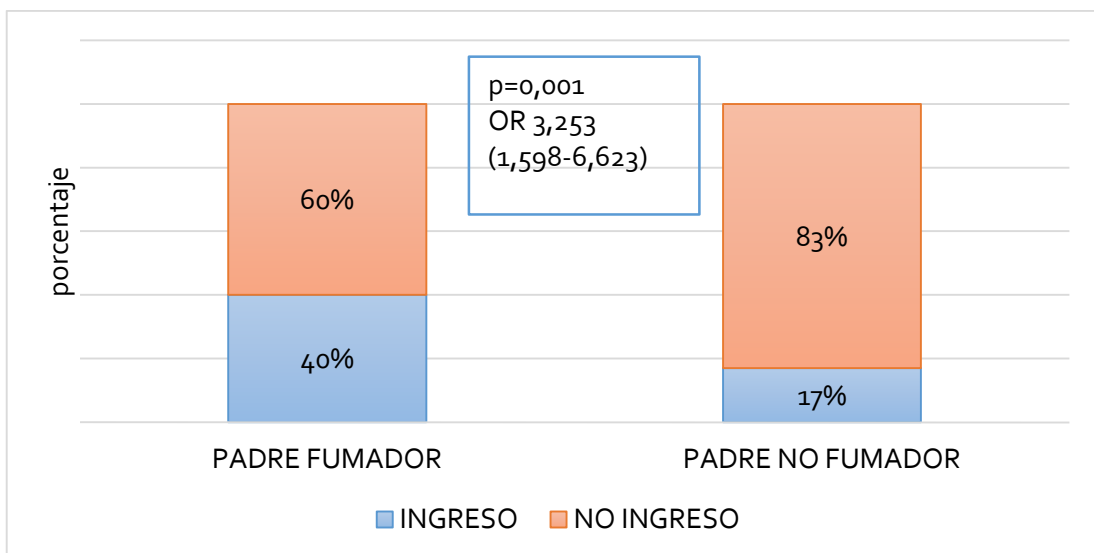


Figura 54. Asociación de ingreso por bronquiolitis a padre fumador

## RESULTADOS

Analizando por rangos de edad la asistencia a guardería en los primeros 18 meses, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ). Se observó un riesgo 7 veces mayor de precisar ingreso en los niños que acudieron en los primeros 6 meses de vida (6/9, 66,7%), respecto a los que no acudieron nunca. (Fig. 55 y 56)

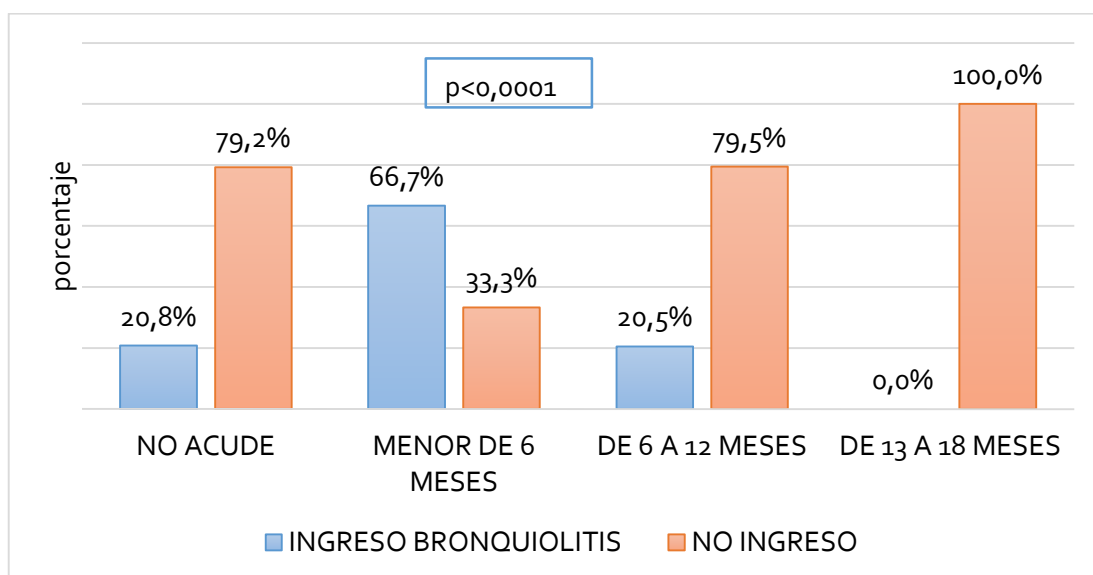


Figura 55. Porcentaje de ingreso por bronquiolitis según edad de inicio de guardería

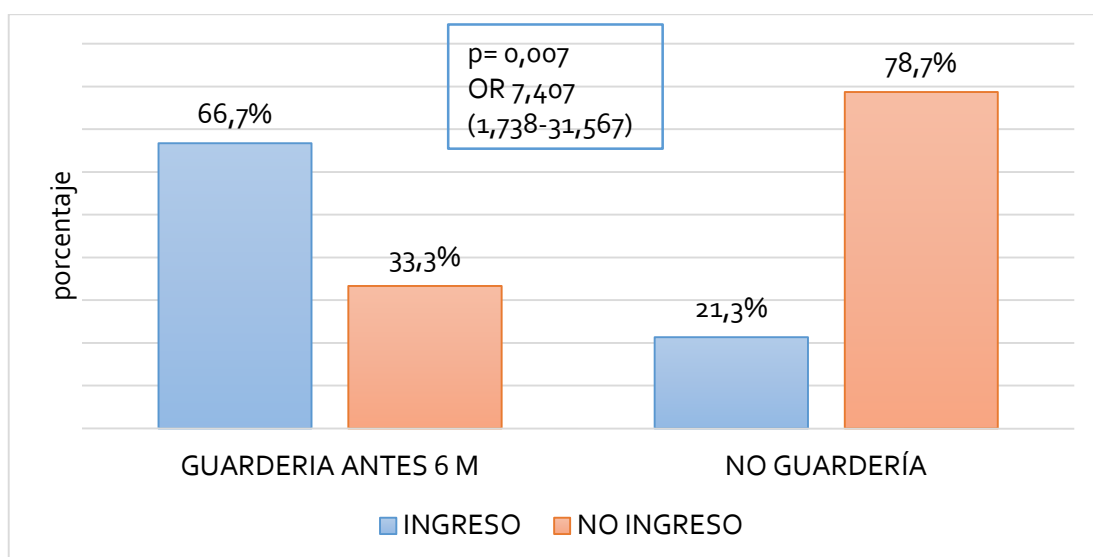


Figura 56. Porcentaje de ingreso por bronquiolitis en los que acuden a guardería en primeros 6 meses y en los que no acuden

## RESULTADOS

Se observó una tendencia a presentar menor frecuencia de ingreso por bronquiolitis en los niños que habían recibido maduración pulmonar con corticoides antenatales. Precisaron hospitalización el 12,5% (6/48) de ellos, frente al 25,3% (39/154) de los niños que no habían recibido maduración pulmonar, aproximándose la diferencia a la significación estadística,  $p=0,06$  (Fig. 57).

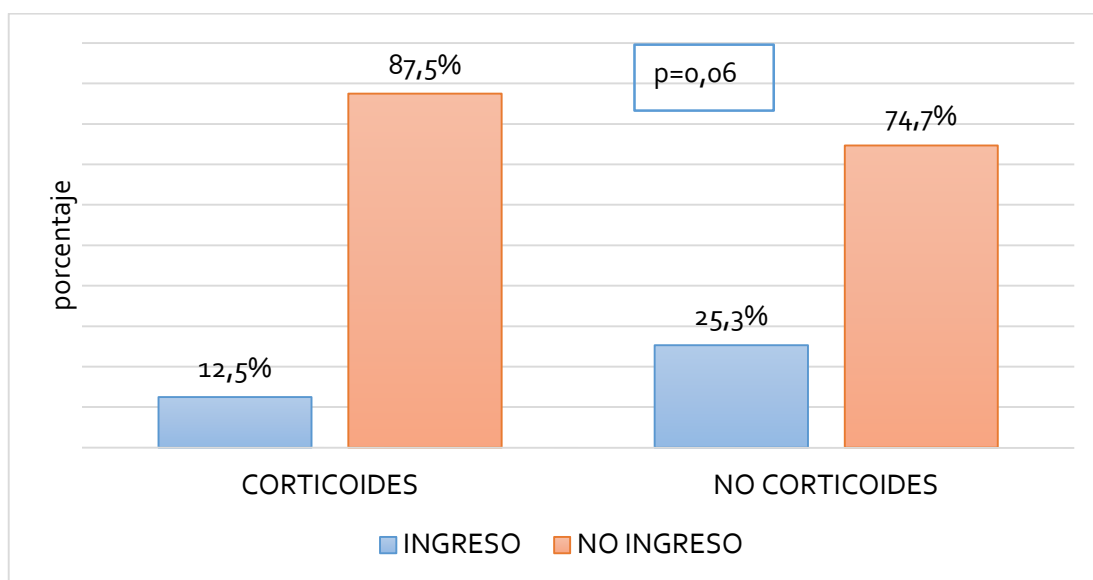


Figura 57. Ingreso por bronquiolitis en el grupo que recibió corticoides antenatales y en el que no lo recibió

	OR CRUDA (IC 95%)	p
Exposición a humo de tabaco	4,070 (2,033-8,147)	<0,0001
Padre fumador	3,253 (1,598-6,623)	0,001
Guardería en primeros 6 meses	7,407 (1,738-31,567)	0,007
Maduración corticoides	0,421 (0,166-1,067)	0,06

Tabla 14. Factores asociados de forma estadísticamente significativa con presentar ingreso por bronquiolitis en prematuros moderados y tardíos (análisis univariado)



## RESULTADOS

En el análisis de otros posibles factores de riesgo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de niños que precisó ingreso por bronquiolitis y el grupo de niños que no precisó ingreso (tabla 15).

	INGRESO (n= 45)	NO INGRESO (n= 157)	p
Sexo (varón)	25/45 (55,5%)	98/157 (62,4%)	0,405
Prematuro Moderado	5/45 (11%)	24/157 (15,2%)	0,481
Prematuro Tardío	40/45 (89%)	133/157 (84,8%)	
Parto eutócico	24/45 (53,3%)	79/157 (50,3%)	0,812
Gemelar (si)	12/45 (26,6%)	34/157 (21,6%)	0,480
Reanimación al nacimiento	10/45 (22,3%)	44/157 (28,1%)	0,438
Distrés al nacimiento	14/45 (31,2%)	55/157 (35,1%)	0,624
Asma/atopia en la madre	11/45(24,5%)	30/157(19,1%)	0,432
Asma/atopia en el padre	6/45 (13,4%)	24/157 (15,3%)	0,745
Tener hermanos	31/45 (68,8%)	88/157 (56%)	0,123
Asma/atopia en los hermanos	8/45 (17,8%)	16/157 (11%)	0,165
Lm exclusiva 1ºmes (si)	23/45 (51,1%)	64/157 (40,7%)	0,261
Lm total 6 meses (si)	20/45 (44,4%)	68/157 (43,3%)	0,873

Tabla 15. Comparación de prematuros que precisaron ingreso por bronquiolitis y que no precisaron ingreso

## RESULTADOS

Por último, para evaluar de forma independiente la asociación de las variables que en el análisis univariado se asociaron con una  $p < 0,1$  con precisar ingreso por bronquiolitis, éstas se introdujeron en un modelo de regresión logística incluyendo en el mismo: guardería en primeros 6 meses, tabaco en domicilio y maduración con corticoides prenatales. Teniendo en cuenta la posibilidad de confusión, ya que la maduración con corticoides se realizó más frecuentemente en los niños menores de 34 semanas, se introdujo también en el modelo la variable edad gestacional menor o mayor de 34 semanas. Las variables asociadas de forma independiente en el análisis multivariable con precisar hospitalización por bronquiolitis fueron: acudir a guardería en los primeros 6 meses y la exposición a humo de tabaco en domicilio (tabla 16).

	OR AJUSTADA (IC 95%)	p (para OR ajustada)
Guardería primeros 6 meses	9,748 (2,156- 44,062)	0,003
Exposición a humo de tabaco	4,428 (2,149- 9,121)	<0,0001
Maduración corticoides	0,496 (0,172-1,428)	0,194
Edad gestacional (moderado/tardío)	1,514 (0,436-5,252)	0,514

Tabla 16. Factores asociados de forma estadísticamente significativa con presentar ingreso por bronquiolitis en prematuros moderados y tardíos (análisis multivariable)

### 2.8.3. Factores de riesgo asociados al desarrollo de sibilancias

#### 2.8.3.1. Factores de riesgo asociados al desarrollo de sibilancias ocasionales

Se analizaron los posibles factores de riesgo asociados a desarrollar sibilancias ocasionales en los prematuros moderados y tardíos. En el análisis univariado, se

## RESULTADOS

observó mayor prevalencia en aquellos prematuros con edad superior a 34 semanas, en los que acudieron a guardería, en los que tenían hermanos con asma, en los que tenían antecedente de ingreso por bronquiolitis y antecedente de ingreso por bronquiolitis en UCIP, como se describe a continuación (tabla 17).

El 13,8% (4/29) de los prematuros moderados, presentó algún episodio de sibilancias, a diferencia del 40,4% (70/173) en el caso de los prematuros tardíos,  $p=0,006$ , OR 0,235 (0,079-0,706) (Fig. 58)

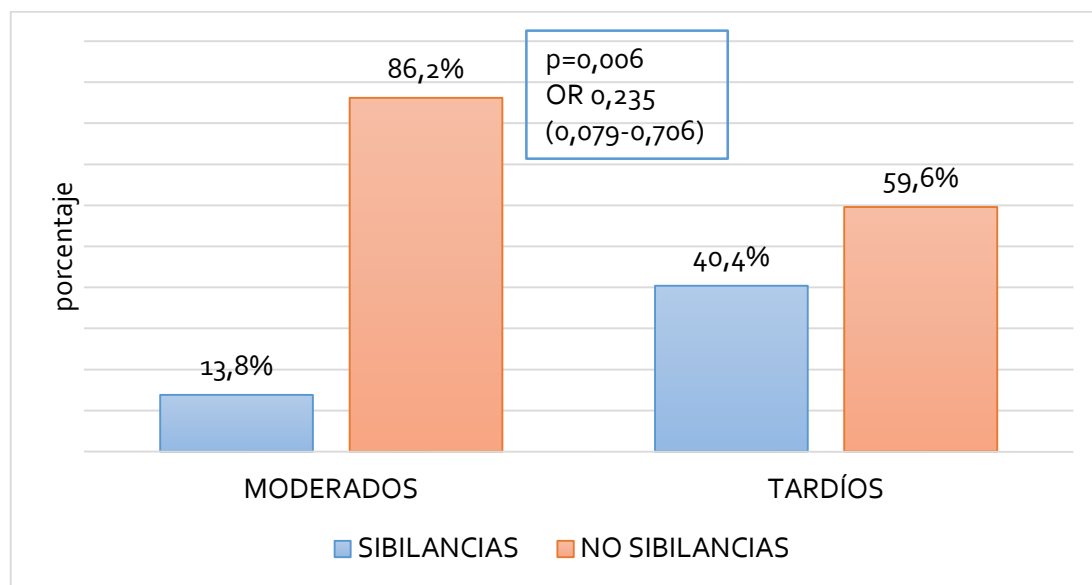


Figura 58. Frecuencia de sibilancias ocasionales en prematuros moderados y tardíos

El 57,9% (11/19) de los prematuros con hermanos asmáticos, desarrollaron sibilancias ocasionales, a diferencia del 34,4% (63/183) en el caso de los niños que no tenían hermanos asmáticos, lo que supone un riesgo superior a 2 veces de desarrollar algún episodio de sibilancias en caso de tener hermanos con asma (Fig. 59)

## RESULTADOS

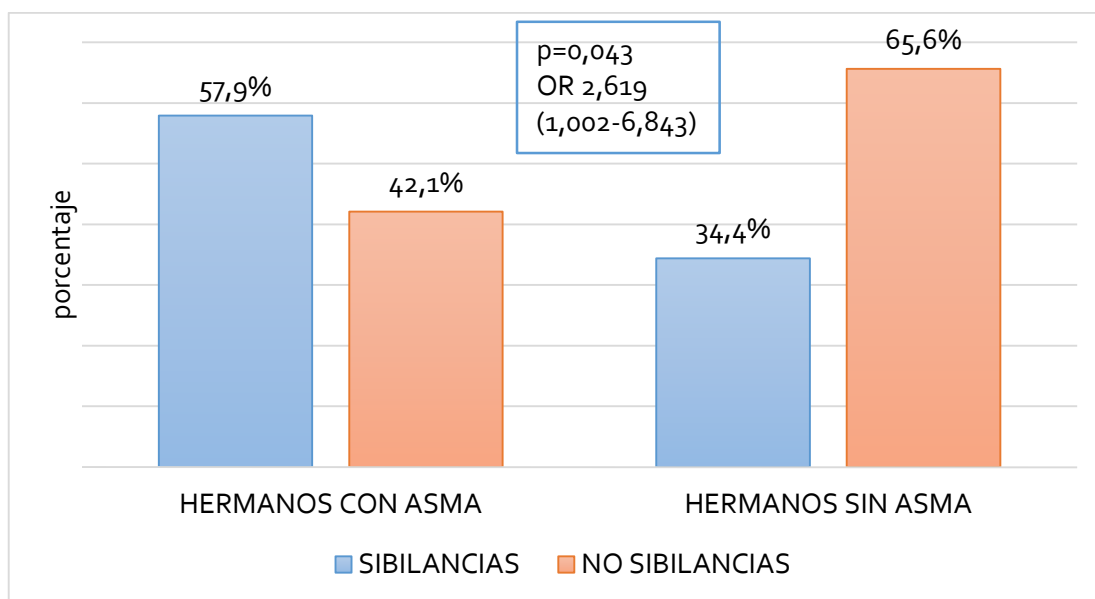


Figura 59. Frecuencia de sibilancias ocasionales en niños con hermanos asmáticos y no asmáticos

El 52,8% (38/72) de los prematuros que acudían a guardería, desarrolló sibilancias ocasionales, mientras que los que no acudieron, presentaron sibilancias en un 27,7% (36/130). Esto supone, que el asistir a guardería multiplica casi por 3, el riesgo de desarrollo de sibilancias (Fig. 6o)

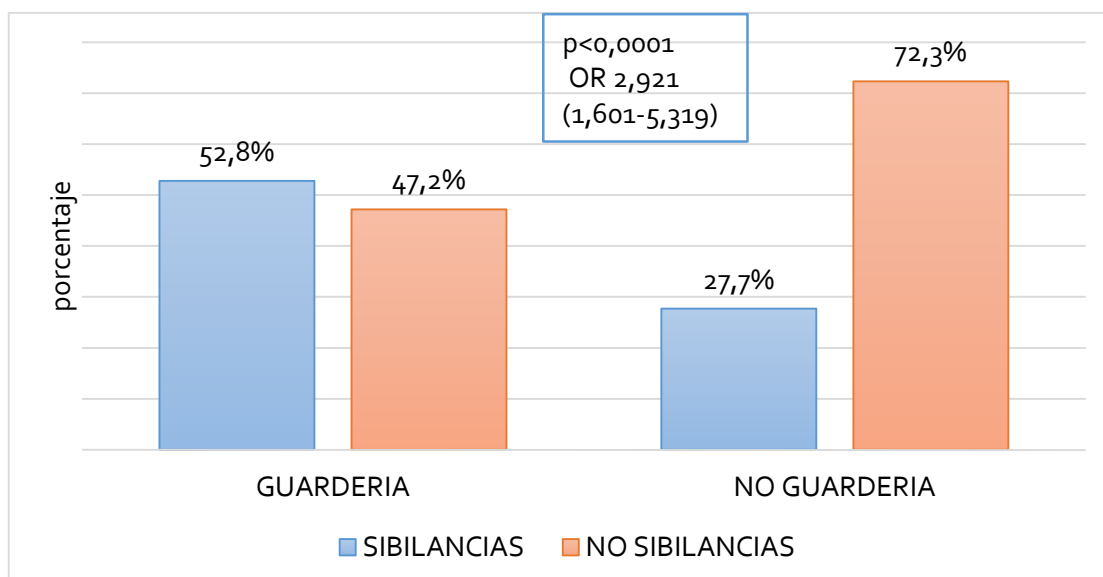


Figura 6o. Incidencia de sibilancias ocasionales en niños que acudieron a guardería y en los que no acudieron

## RESULTADOS

El 62,2% (28/45) de los prematuros que precisaron ingreso por bronquiolitis, desarrollaron sibilancias ocasionales, a diferencia del 29,3% (46/157), en el caso de los que no precisaron ingreso por bronquiolitis. Esto supone un riesgo 4 veces mayor de desarrollar sibilancias en el caso de haber ingresado por bronquiolitis (Fig. 61).

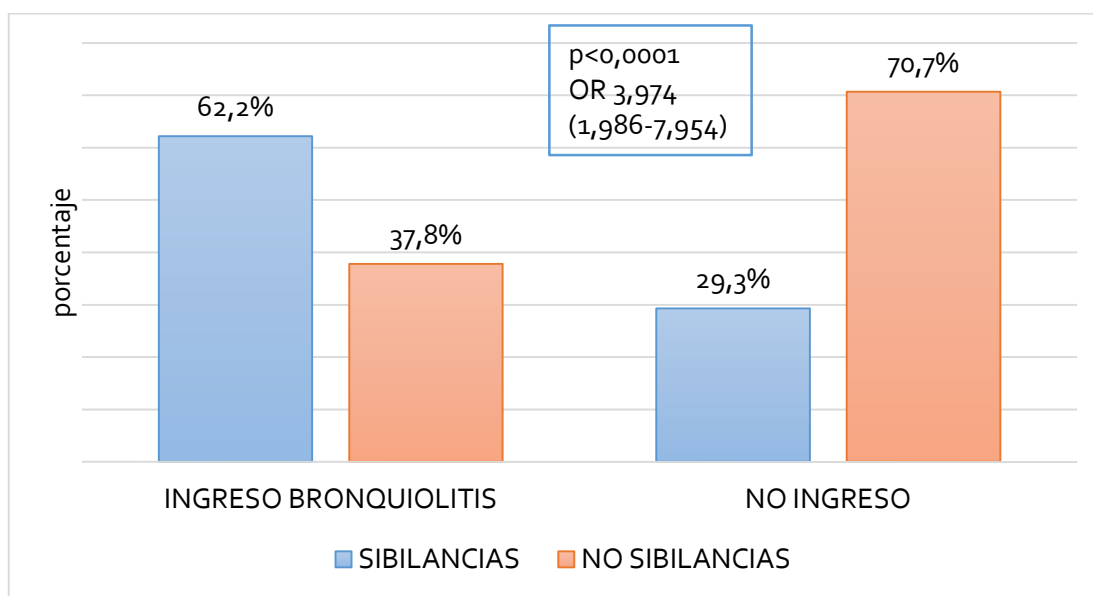


Figura 61. Frecuencia de sibilancias ocasionales en niños que precisaron ingreso por bronquiolitis y en los que no ingresaron

En el caso de ingreso en UCIP por bronquiolitis, el 85,7% (6/7), desarrolló posteriormente algún episodio de sibilancias. En el caso de no precisar ingreso en UCIP, el 34,9% (68/195) presentó sibilancias ocasionales,  $p=0,010$ , OR 11,206 (1,322-94,996) (Fig. 62).

## RESULTADOS

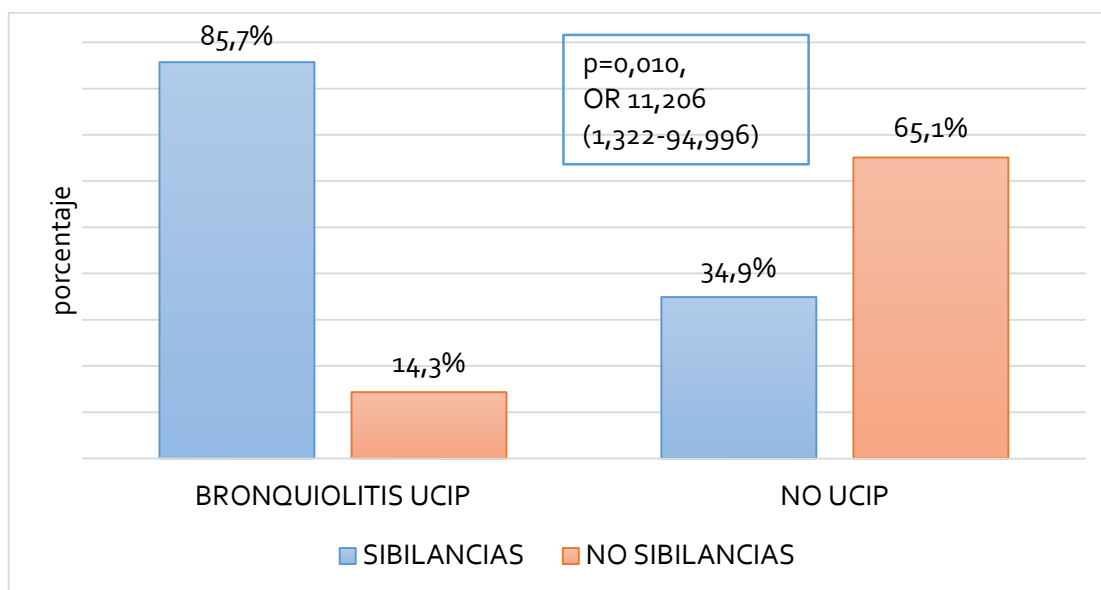


Figura 62. Incidencia de sibilancias ocasionales en niños que precisaron ingreso por bronquiolitis en UCIP y en los que no ingresaron en UCIP

	OR CRUDA (IC 95%)	p
Edad gestacional (moderado/tardío)	0,235 (0,079-0,706)	0,006
Asistencia a guardería	3,299 (1,669-6,539)	<0,0001
Hermanos con asma	2,829 (1,039-7,689)	0,017
Ingreso por bronquiolitis	3,682 (1,782-7,609)	0,001
Ingreso UCIP por bronquiolitis	9,688 (1,812-51,785)	0,007

Tabla 17. Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de sibilancias ocasionales en prematuros moderados y tardíos (análisis univariado)

## RESULTADOS

Los niños que precisaron asistencia respiratoria en el periodo neonatal, presentaron menor tendencia a desarrollar sibilancias ocasionales (7/31, 22,5%), aunque sin alcanzar significación estadística ( $p=0,07$ ) (Fig. 63).

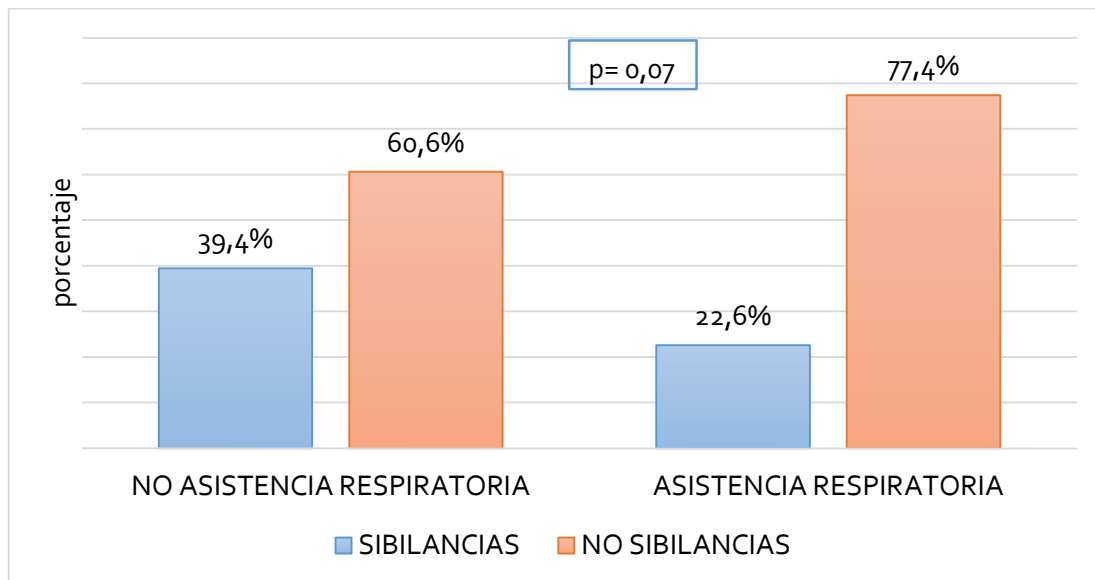


Figura 63. Frecuencia de sibilancias ocasionales en niños que precisaron asistencia respiratoria en periodo neonatal y en los que no la precisaron

En el análisis de otros posibles factores de riesgo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de niños que desarrolló sibilancias ocasionales y el grupo de niños que no lo hizo (tabla 18).

## RESULTADOS

	SIBILANCIAS OCASIONALES N=74	NO SIBILANCIAS N=128	p
Sexo (varón)	45/74 (60,8%)	78/128 (60,9%)	0,986
Corticoides antenatales (si)	13/74 (17,6%)	30/128 (23,4%)	0,375
Asma/atopia en la madre	12/74 (16,2%)	29/128 (22,7%)	0,272
Asma/atopia en el padre	12/74 (16,2%)	18/128 (14,1%)	0,678
Tener hermanos	47/74 (63,5%)	72/128 (56,3%)	0,312
Exposición a humo de tabaco	27/73 (37%)	38/127(29,9%)	0,304

Tabla 18. Comparación entre los prematuros que desarrollaron sibilancias ocasionales y los que no lo hicieron

Como en los apartados anteriores, se evaluó de forma independiente la asociación de las variables que en el análisis univariado se asociaron con una  $p < 0,1$  con presentar sibilancias ocasionales mediante un modelo de regresión logística en el que se incluyeron: edad gestacional  $< 34$  semanas, tener hermanos con asma, acudir a guardería, hospitalización por bronquiolitis y haber precisado asistencia respiratoria neonatal. La asistencia a guardería y ser prematuro moderado (edad gestacional 32-33 semanas), mantuvieron asociación significativa con el desarrollo de sibilancias infrecuentes. Sin embargo, tener hermanos con antecedentes de asma/atopia, haber precisado asistencia respiratoria al nacimiento y haber ingresado por bronquiolitis, no se asociaron de manera independiente en el análisis multivariable con el desarrollo de sibilancias (tabla 19).



## RESULTADOS

	OR AJUSTADA (IC 95%)	p
Asistencia a guardería	2,191 (1,012-4,741)	0,046
Prematuro moderado (<34 semanas)	0,273 (0,078-0,956)	0,042
Hermanos con asma	2,069 (0,752-5,695)	0,159
Asistencia respiratoria al nacer	0,993 (0,319-3,092)	0,990
Ingreso por bronquiolitis	1,144 (0,517-2,528)	0,740

Tabla 19. Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de sibilancias ocasionales en prematuros moderados y tardíos (análisis multivariable)

### 2.8.3.2. Factores de riesgo asociados al desarrollo de sibilancias recurrentes (3 ó más episodios)

Se analizaron los posibles factores de riesgo asociados a desarrollar sibilancias recurrentes en los prematuros moderados y tardíos. En el análisis univariado, se observó mayor prevalencia de sibilancias recurrentes en aquellos prematuros con edad superior a 34 semanas, en los que tenían hermanos con asma, en los que acudieron a guardería y en los que tenían antecedente de ingreso por bronquiolitis, como se describe a continuación (tabla 20).

El 13,8% (4/29) de los prematuros moderados, presentó sibilancias recurrentes, a diferencia del 31,2% (54/173) en el caso de los prematuros tardíos,  $p=0,040$ , OR 0,353 (0,117-1,063) (Fig. 64).

## RESULTADOS

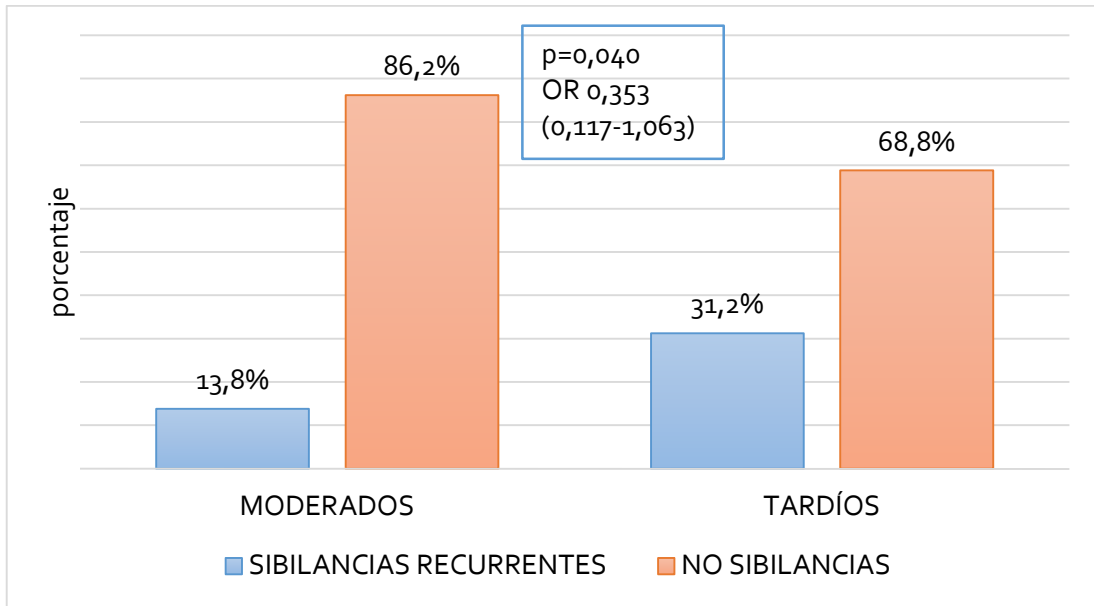


Figura 64. Frecuencia de sibilancias recurrentes en prematuros moderados y tardíos

El 47,4% (9/19) de los prematuros con hermanos asmáticos, desarrollaron sibilancias recurrentes, a diferencia del 26,8% (49/183) en el caso de los niños que no tenían hermanos asmáticos, lo que supone un riesgo superior a 2 veces de desarrollar al menos 3 episodios de sibilancias en caso de tener hermanos con asma (Fig. 65)

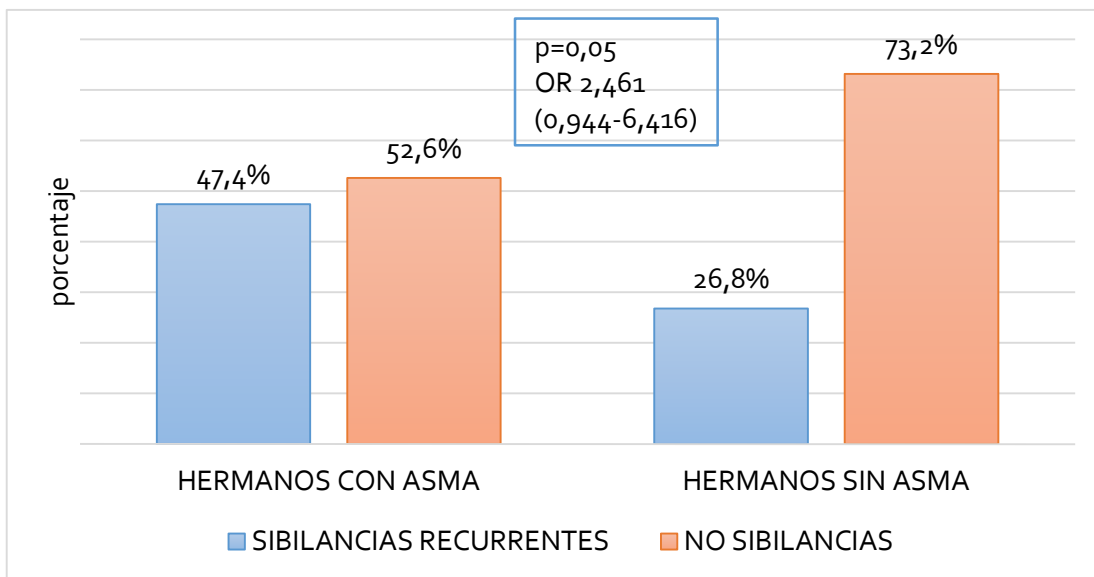


Figura 65. Frecuencia de sibilancias recurrentes en niños con hermanos asmáticos y no asmáticos

## RESULTADOS

El 44,4% (32/72) de los prematuros que acudían a guardería, desarrolló sibilancias recurrentes, mientras que los que no acudieron, presentaron sibilancias recurrentes en un 20% (26/130). Esto supone, que el asistir a guardería multiplica por 3, el riesgo de desarrollo de al menos 3 episodios de sibilancias (Fig. 66)

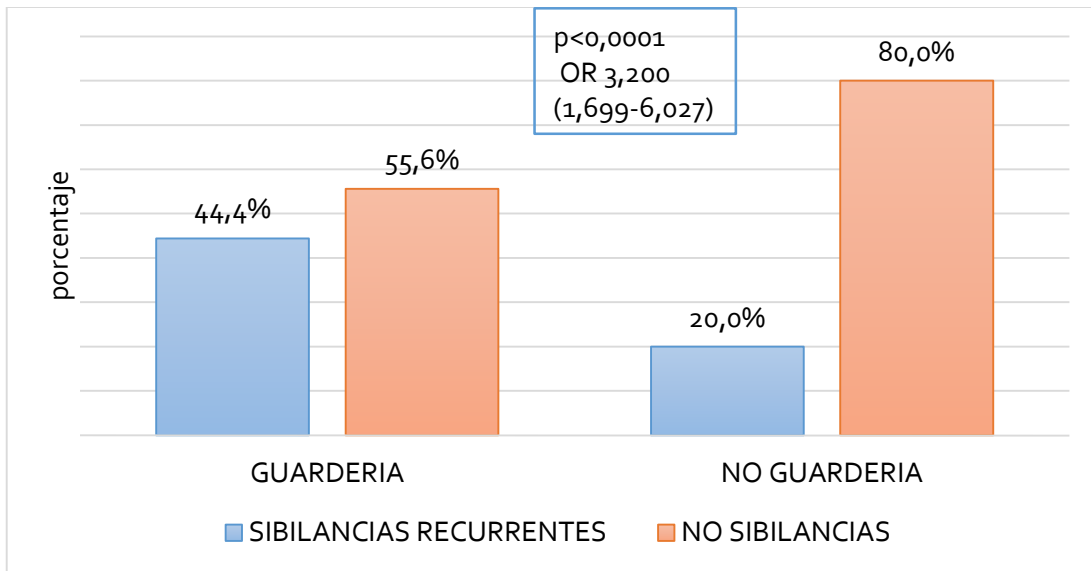


Figura 66. Frecuencia de sibilancias recurrentes en niños que acudieron a guardería y en los que no acudieron

El 55,6% (25/45) de los prematuros que precisaron ingreso por bronquiolitis, desarrollaron sibilancias recurrentes, a diferencia del 21% (33/157), en el caso de los que no precisaron ingreso por bronquiolitis. Esto supone un riesgo superior a 4 veces de desarrollar sibilancias recurrentes en el caso de haber ingresado por bronquiolitis (Fig. 67).

## RESULTADOS

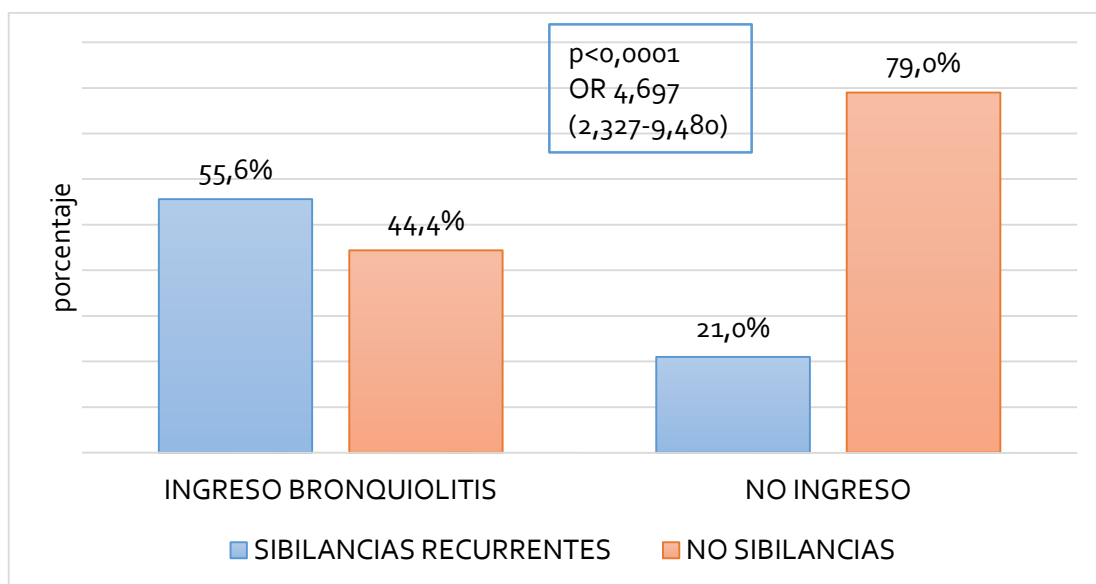


Figura 67. Frecuencia de sibilancias recurrentes en niños que precisaron ingreso por bronquiolitis y en los que no ingresaron

En el caso de ingreso en UCIP por bronquiolitis, el 71,4% (5/7), desarrolló posteriormente sibilancias recurrentes. En el caso de no precisar ingreso en UCIP, el 27,2% (53/195) presentó sibilancias infrecuentes,  $p=0,022$  (Fig. 68).

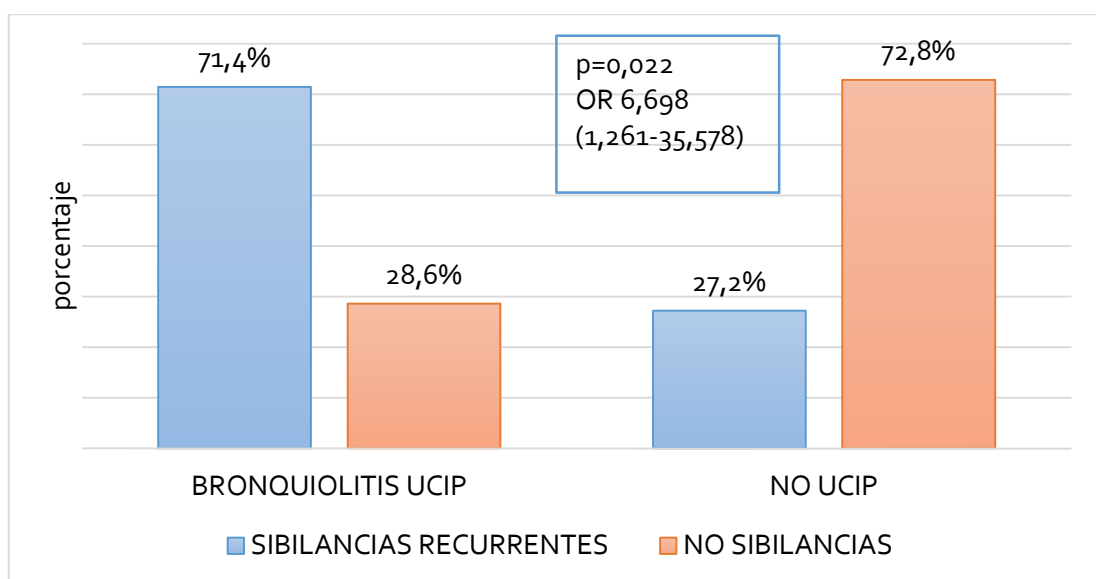


Figura 68. Frecuencia de sibilancias recurrentes en niños que precisaron ingreso por bronquiolitis en UCIP y en los que no ingresaron en UCIP

## RESULTADOS

	OR CRUDA (IC 95%)	p
Edad gestacional (moderado/tardío)	0,353 (0,117-1,063)	0,04
Acudir a guardería	3,200 (1,699-6,027)	<0,0001
Hermanos con asma	2,461 (0,944-6,416)	0,05
Ingreso por bronquiolitis	4,697 (2,327-9,480)	<0,0001
Ingreso UCIP por bronquiolitis	6,698 (1,261-35,578)	0,02

Tabla 20. Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de sibilancias recurrentes en prematuros moderados y tardíos (análisis univariado)

En aquellos niños que recibían lactancia materna a los 12 meses, se objetivó más frecuencia de sibilancias recurrentes que en los niños que no recibían lactancia materna a esa edad, aunque sin alcanzar significación estadística (Fig. 69)

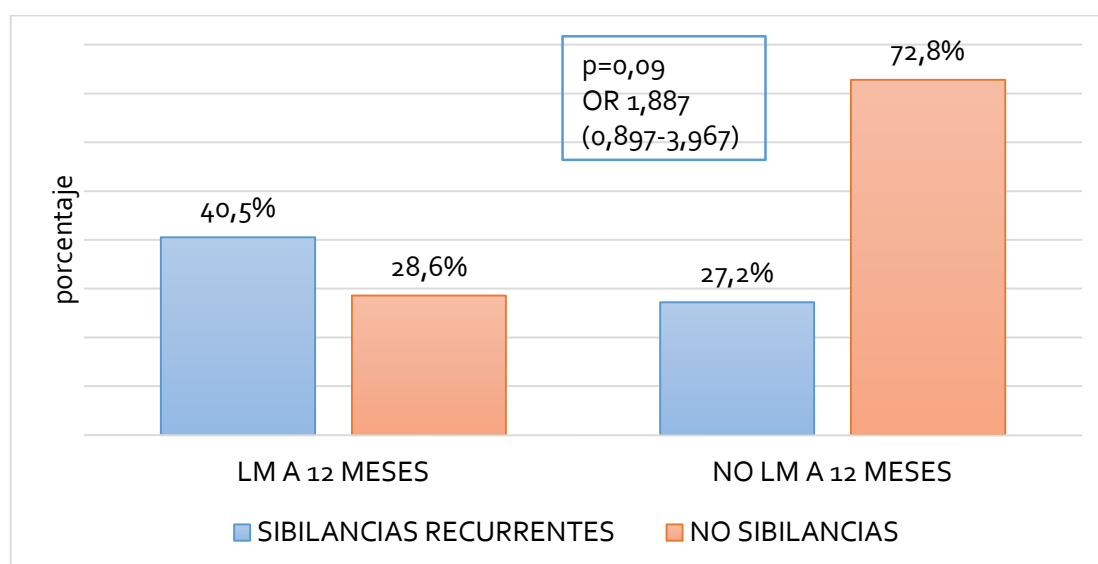


Figura 69. Frecuencia de sibilancias recurrentes en niños con o sin lactancia materna a los 12 meses

## RESULTADOS

En el análisis de otros posibles factores de riesgo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de niños que desarrolló sibilancias recurrentes y el grupo de niños que no lo hizo (tabla 21).

	SIBILANCIAS RECURRENTE N=58	NO SIBILANCIAS N=144	p
Sexo (varón)	34/58 (58,6%)	89/144 (61,8%)	0,675
Corticoides antenatales (si)	12/58 (20,7%)	36/144 (25%)	0,515
Asistencia respiratoria al nacimiento	6/58 (10,3%)	26/144 (17,5%)	0,174
Asma/atopia en la madre	10/58 (17,2%)	31/144 (21,5%)	0,493
Asma/atopia en el padre	10/58 (17,2%)	20/144 (13,9%)	0,544
Tener hermanos	38/58 (65,5%)	81/144 (56,3%)	0,226
Exposición a humo de tabaco	21/58 (32,3%)	36/144 (26,7%)	0,408

Tabla 21. Comparación entre los prematuros que desarrollaron sibilancias recurrentes y los que no lo hicieron

Finalmente, se evaluó de forma independiente la asociación de las variables que en el análisis univariado eran significativas ( $p < 0,1$ ) con presentar sibilancias recurrentes. Mediante un modelo de regresión logística en el que se incluyeron: edad gestacional  $< 34$  semanas, tener hermanos con asma, acudir a guardería, lactancia materna a los 12 meses, y hospitalización por bronquiolitis. La asistencia a guardería y haber precisado hospitalización por bronquiolitis, mantuvieron asociación significativa con el desarrollo de sibilancias recurrentes. Sin embargo, tener edad

## RESULTADOS

gestacional entre 32-33 semanas, tener hermanos con antecedentes de asma/atopia, y haber recibido lactancia materna a los 12 meses, no se asociaron de manera independiente en el análisis multivariable con el desarrollo de sibilancias recurrentes (tabla 22).

	OR AJUSTADA (IC 95%)	p
Acudir a guardería	3,394 (1,729-6,665)	<0,0001
Ingreso por bronquiolitis	4,967 (2,376-10,383)	<0,0001
Prematuro moderado (<34 semanas)	0,390 (0,119-1,281)	0,121
Hermanos con asma	2,355 (0,855-6,488)	0,098
Lactancia materna a los 12 meses	1,289 (0,564-2,944)	0,547

Tabla 22. Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de sibilancias recurrentes en prematuros moderados y tardíos (análisis multivariable)

### 3. Episodios de hospitalización por infecciones respiratorias en el grupo de prematuros moderados-tardíos y en el de niños nacidos a término

Se analizaron los episodios de infección respiratoria que precisaron ingreso en los primeros 18 meses de vida, tanto en el grupo de prematuros en estudio (202), como en los niños nacidos a término (2.861) en el mismo periodo de tiempo (desde 1/1/2013 a 31/12/2014), en nuestro Centro Hospitalario. Una vez excluidos los ingresos en prematuros con edad inferior a 32 semanas, se registraron 454 ingresos por infecciones respiratorias. El 14,75% (67/454) de los episodios ocurrieron en niños con antecedente de prematuridad moderada-tardía y el 85,25% (387/454) en niños nacidos a término. A continuación, se describen los resultados del análisis.

## RESULTADOS

### 3.1. Datos epidemiológicos

#### Sexo

En el grupo de prematuros ingresaron un 50,7% (34/67) de varones y en el grupo de no prematuros un 59,9% (232/387) de varones, sin existir diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,158$ ) (Fig. 70).

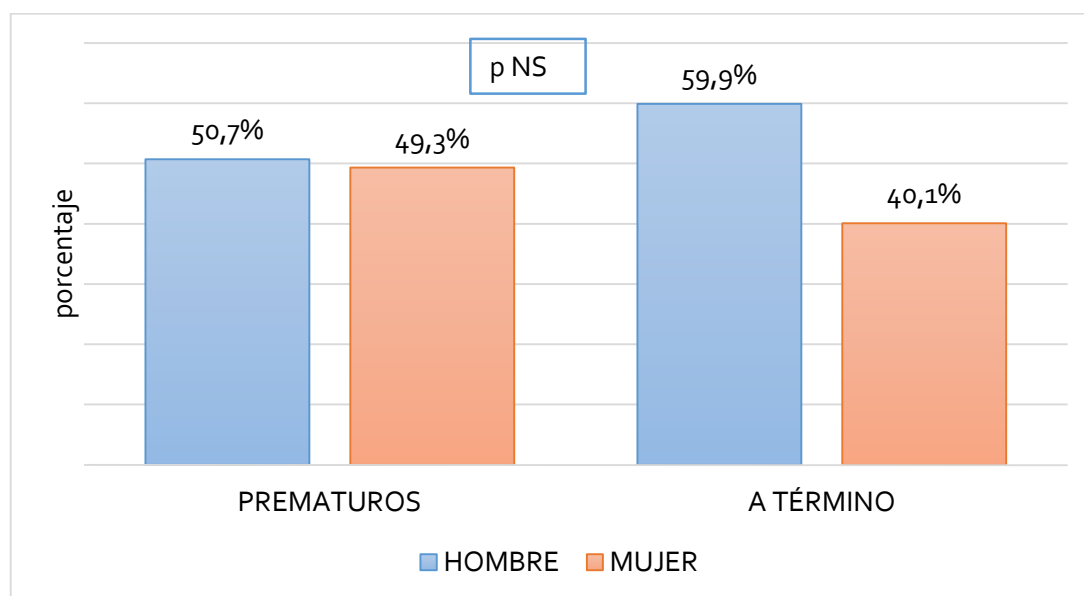


Figura 70. Distribución por sexo en el grupo de prematuros y en el de no prematuros

#### Edad al ingreso

La media de edad al ingreso en ambos grupos, fue muy similar, siendo de 5,77 ( $\pm 5,72$ ) meses en los prematuros y 5,15 ( $\pm 4,87$ ) en los a término, sin existir diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,585$ ) (Fig. 71). El 55,5% de los prematuros y el 50,4% de los nacidos a término, ingresaron en los primeros 3 meses de vida.



## RESULTADOS

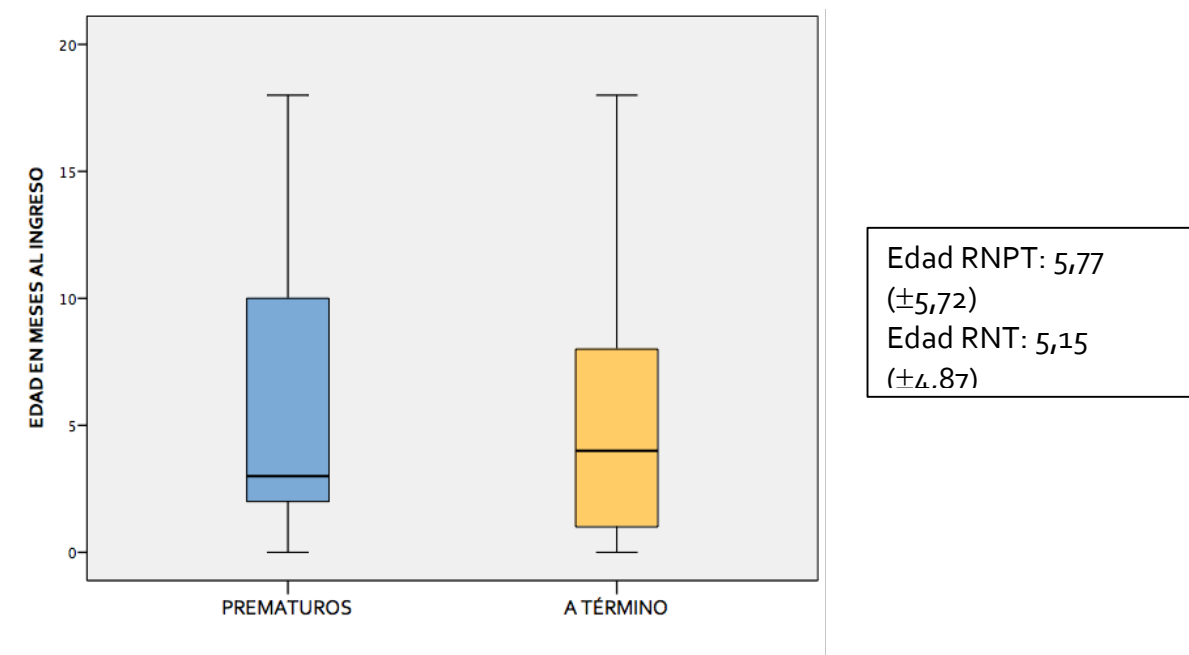


Figura 71. Edad media (meses) al ingreso en ambos grupos

### 3.2. Ingresos múltiples

El 11,9% (8/67) de los prematuros y el 14,2% (55/387) de los nacidos a término, ingresaron en más de una ocasión en sus primeros 18 meses de vida, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,619$ ). La mediana de ingresos en ambos grupos fue de 2.

### 3.3 Exposición a humo de tabaco

El 30,3% (20/67) de los prematuros y el 31% (120/387) de los nacidos a término, que precisaron ingreso por infección respiratoria, estaban expuestos a humo de tabaco en su domicilio ( $p=0,911$ ) (Fig. 72).

## RESULTADOS

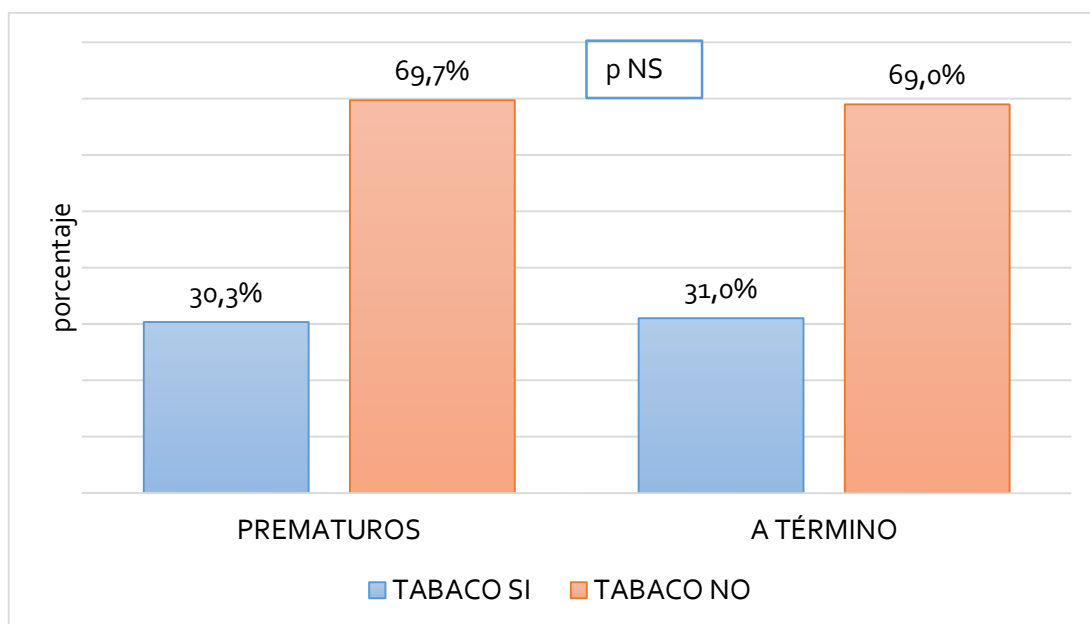


Figura 72. Exposición a tabaco en domicilio en ambos grupos

### 3.4. Antecedentes familiares

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar los antecedentes familiares de asma y atopia. En el 23,9% (16/67) del grupo de prematuros y en el 25,3% (98/387) del grupo de nacidos a término, había antecedentes familiares de asma ( $p=0,802$ ), mientras que en el 25,4% (17/67) de los prematuros y en el 22,0% (85/387) de los nacidos a término, había antecedentes familiares de atopia ( $p=0,537$ ) (Fig. 73).

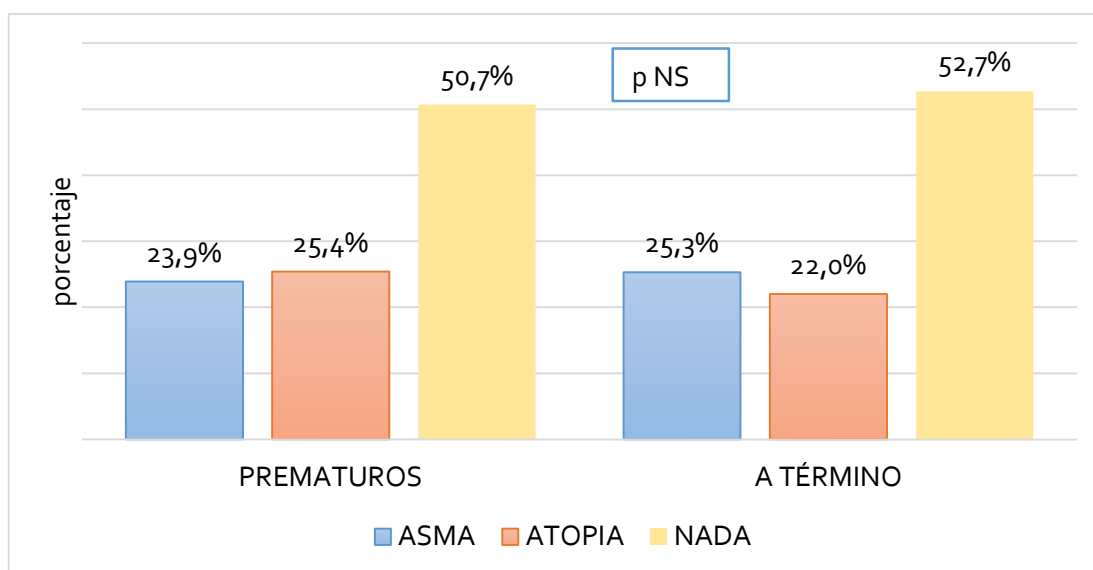


Figura 73. Antecedentes familiares de asma y atopia en ambos grupos

## RESULTADOS

### 3.5. Antecedentes personales

Al analizar los antecedentes personales de asma, dermatitis atópica y alergia alimentaria, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de prematuros y el grupo de nacidos a término. El 17,9% (12/67) del grupo de prematuros y el 16,5% (64/387) del grupo de nacidos a término, estaba diagnosticado de sibilancias de repetición en el momento del ingreso por infección respiratoria ( $p=0,781$ ). El 1,5% (1/67) de los prematuros y el 3,1% (12/387) de los a término, presentaba dermatitis atópica ( $p=0,474$ ). En el 1,5% (1/67) de los nacidos prematuros y en el 1,3% (5/387) de los nacidos a término, se había objetivado alergia alimentaria previamente ( $p=0,619$ ) (Fig. 74)

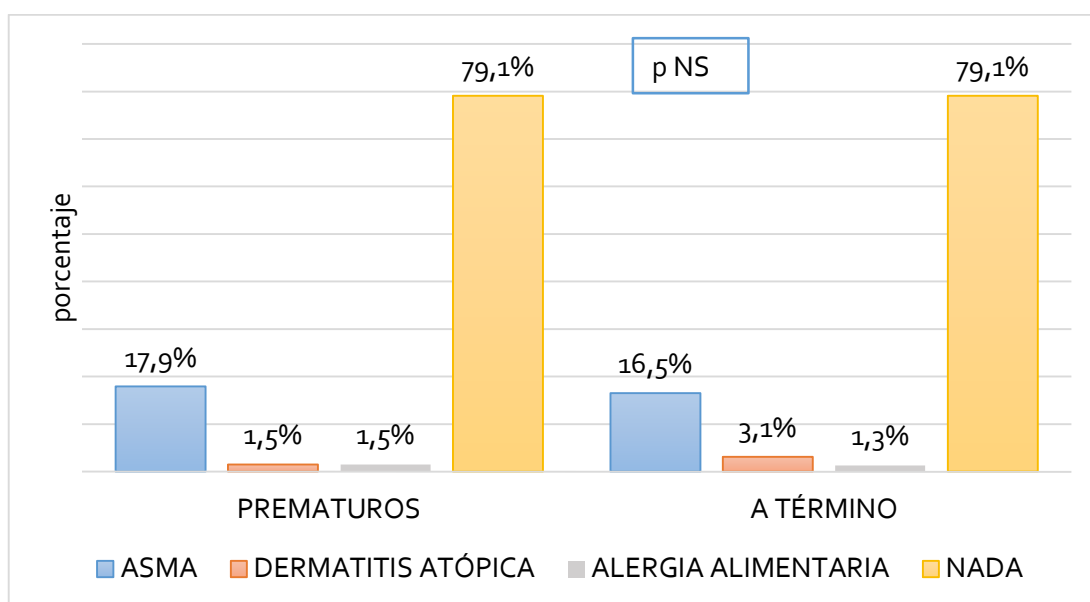


Figura 74. Antecedentes personales de asma, dermatitis atópica y alergia alimentaria en ambos grupos

### 3.6. Estacionalidad

El mes en el que ingresaron ambos grupos de niños con mayor frecuencia, fue diciembre (32,8%, 22/67 en los prematuros y 34,9%, 135/387 en los niños nacidos a término), seguido de marzo en los prematuros (11,9%, 8/67) y de enero en los a término (15,1%, 58/387),  $p=0,378$  (Fig. 75). Al analizar la estacionalidad según el virus respiratorio aislado, la mayoría de los virus fueron más frecuentes en los meses de

## RESULTADOS

otoño, a excepción del metapneumovirus en primavera y del virus influenza en invierno.

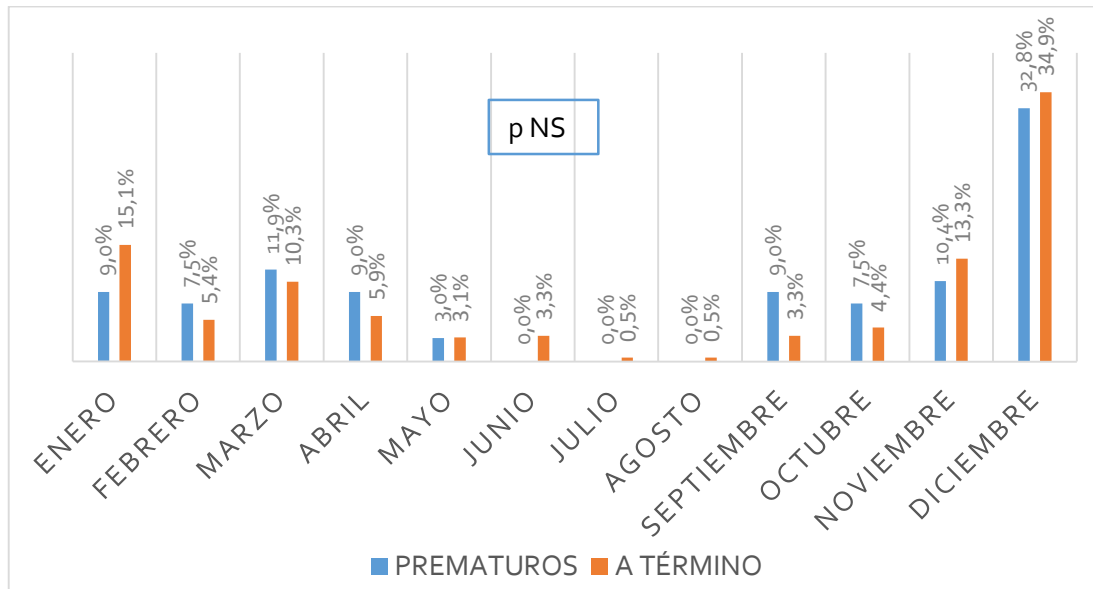


Figura 75. Estacionalidad de los episodios de ingreso en ambos grupos

### 3.7. Características clínicas de los episodios

#### Fiebre

El grupo de niños nacidos a término, presentó fiebre en el 53% (205/387) de los episodios de infección respiratoria, mientras que el grupo de prematuros, tuvo fiebre en el 40,3% (27/67),  $p=0,05$ . Al analizar la temperatura máxima (media), fue de 38,56 ( $\pm 0,67$ ) en el grupo de prematuros y de 38,55 ( $\pm 0,60$ ) en el grupo de niños a término,  $p=0,835$  (Fig. 76). La duración de la fiebre, fue de 1,81 ( $\pm 1,23$ ) días en el grupo de prematuros y de 2,40 ( $\pm 2,21$ ) en el grupo de niños a término,  $p=0,110$  (Fig. 77).

Según el virus aislado, el que asoció fiebre con más frecuencia fue el bocavirus y el coronavirus, seguido de influenza y adenovirus (Fig. 78)

## RESULTADOS

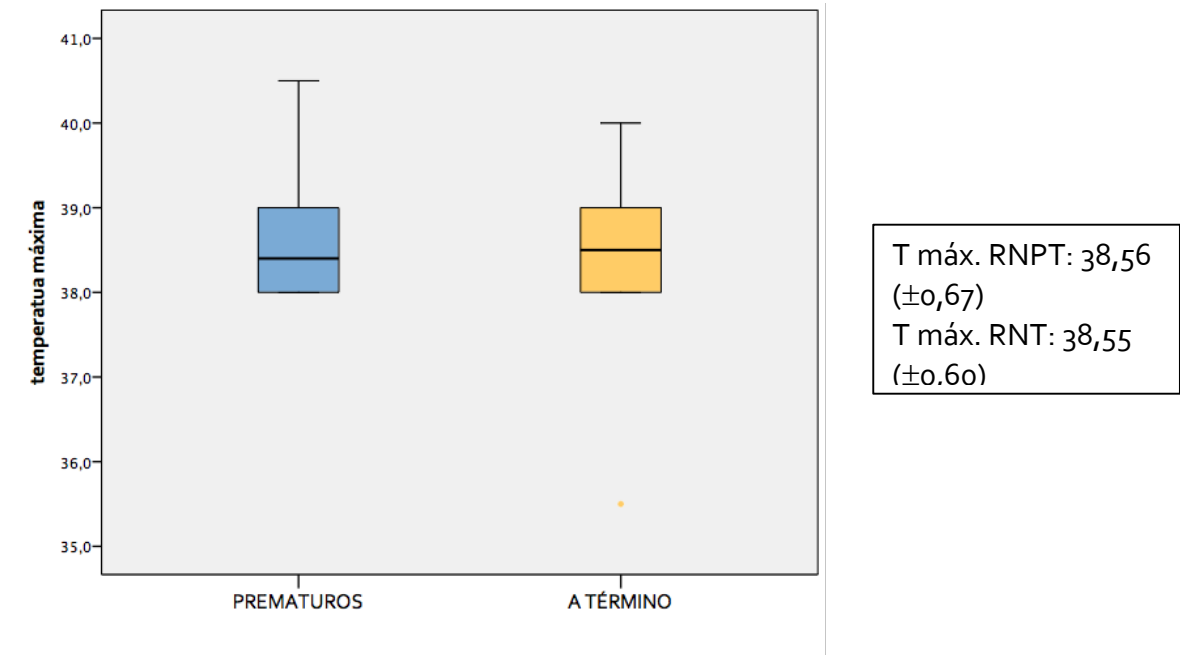


Figura 76. Temperatura máxima (media) durante el ingreso en ambos grupos

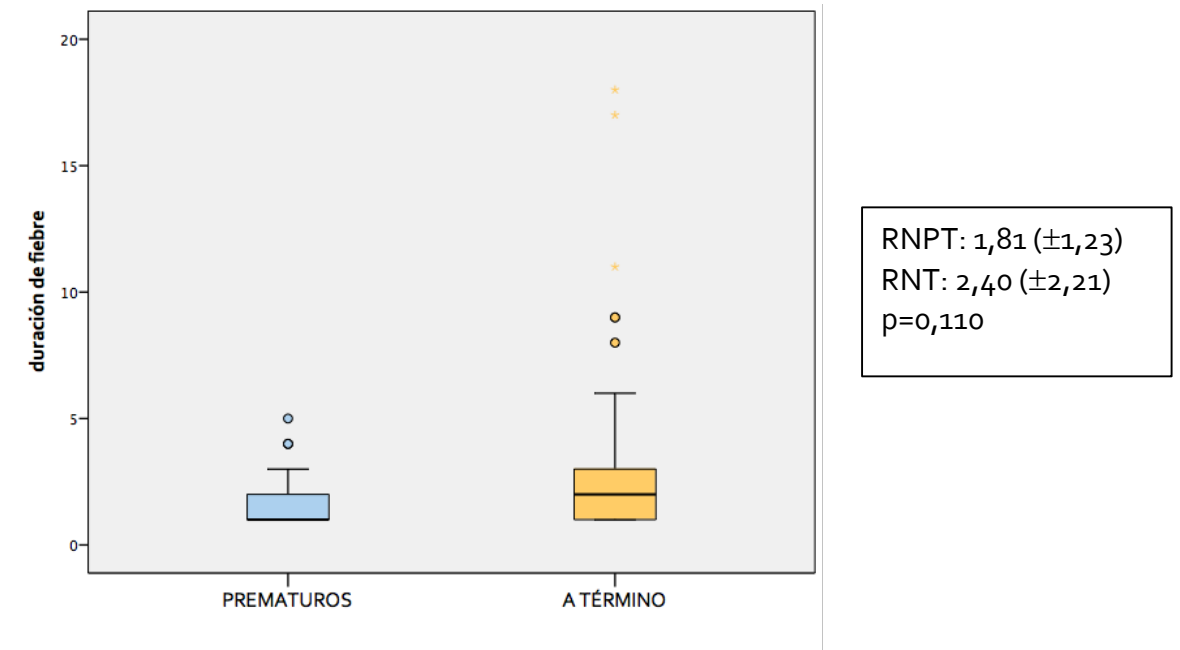


Figura 77. Duración de la fiebre (días) durante el ingreso en ambos grupos

## RESULTADOS

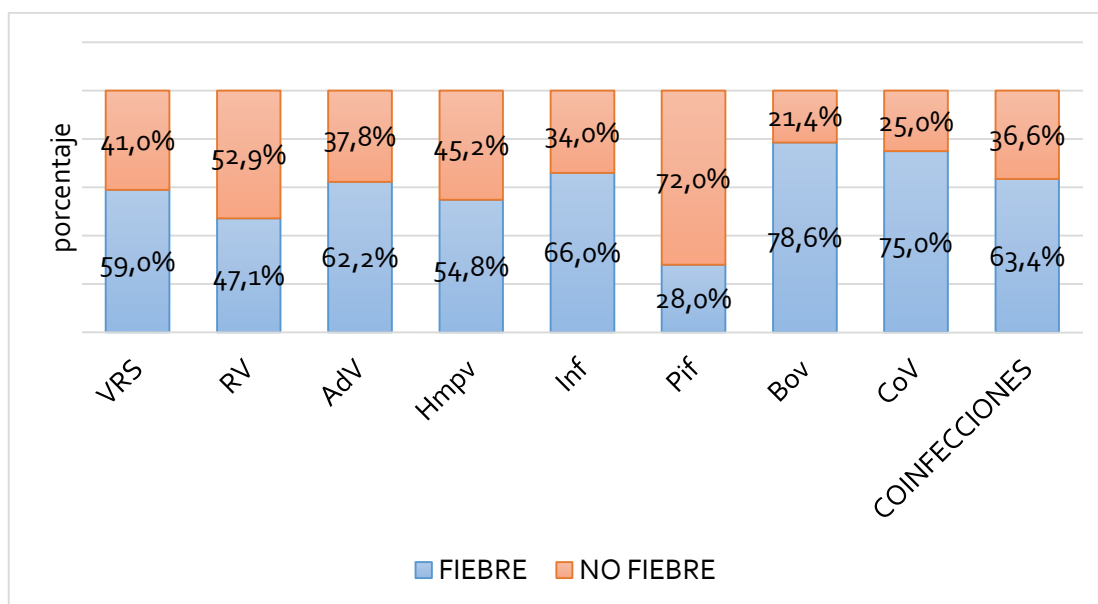


Figura 78. Presencia de fiebre según virus aislado

### Hipoxia

Los niños nacidos a término, presentaron hipoxia en el 55,7% (215/387) de los episodios de infección respiratoria, mientras que los prematuros, la presentaron en el 53,7% (36/67),  $p=0,761$  (Fig. 79). Respecto a la duración de la hipoxia, fue de 2,50 ( $\pm 1,89$ ) días en el grupo de prematuros y de 2,92 ( $\pm 2,22$ ) en el grupo de niños a término,  $p=0,276$  (Fig. 80).

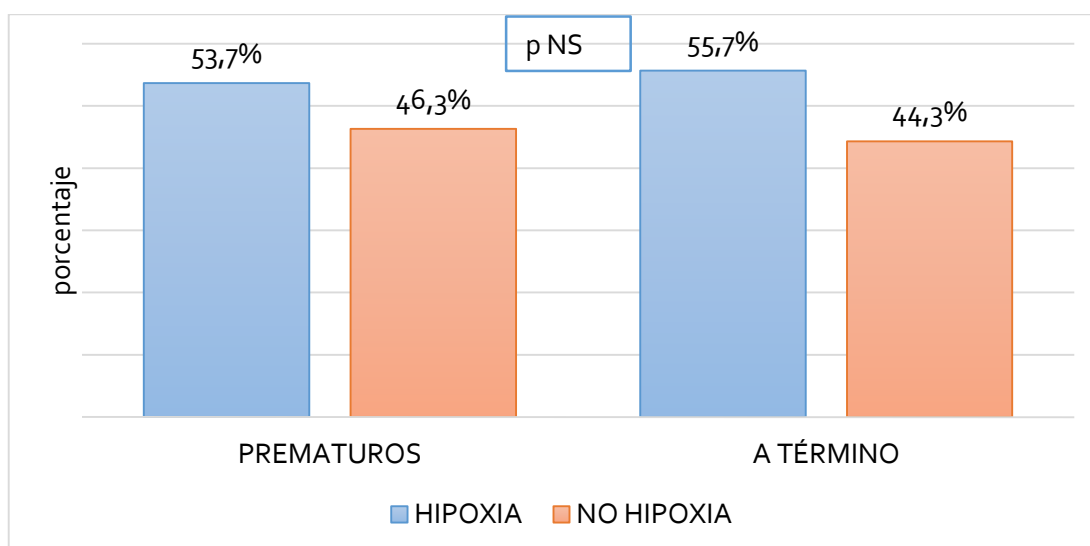


Figura 79. Presencia de hipoxia asociada en ambos grupos

## RESULTADOS

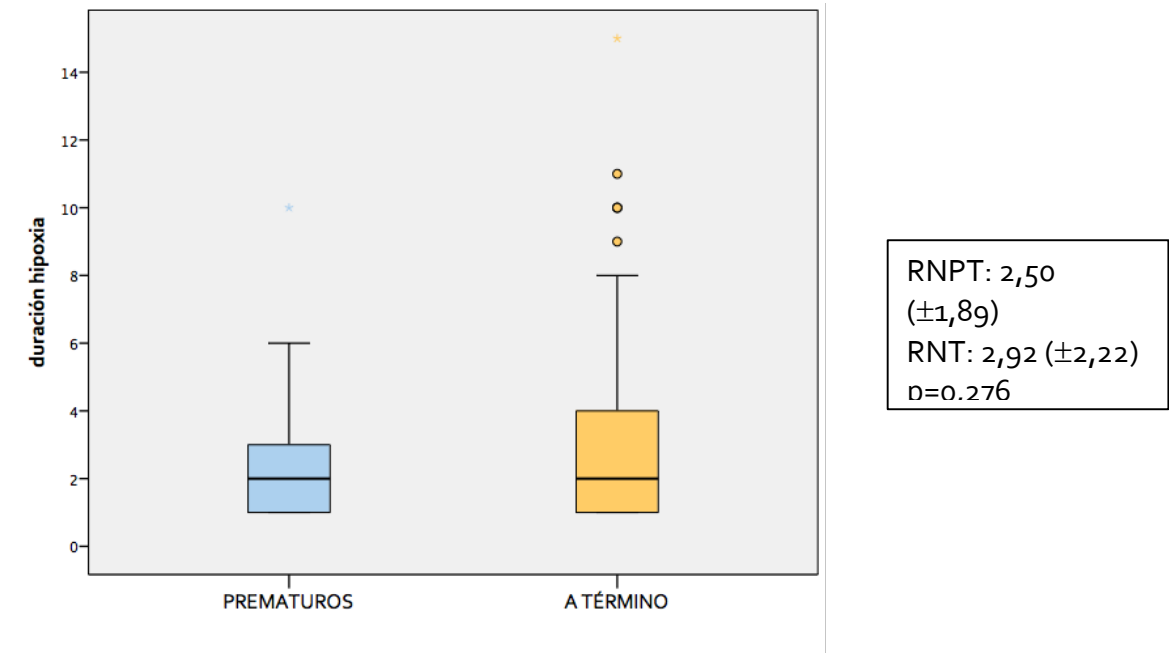


Figura 80. Duración media de hipoxia (días) en ambos grupos

### 3.8. Pruebas complementarias

#### Radiografía de tórax

El 48% (12/25) de los prematuros a los que se les realizó radiografía de tórax al ingreso, presentó infiltrado/atelectasia radiológica, frente al 46,6% (96/206) en el caso de los niños nacidos a término ( $p=0,870$ ) (Fig. 81).

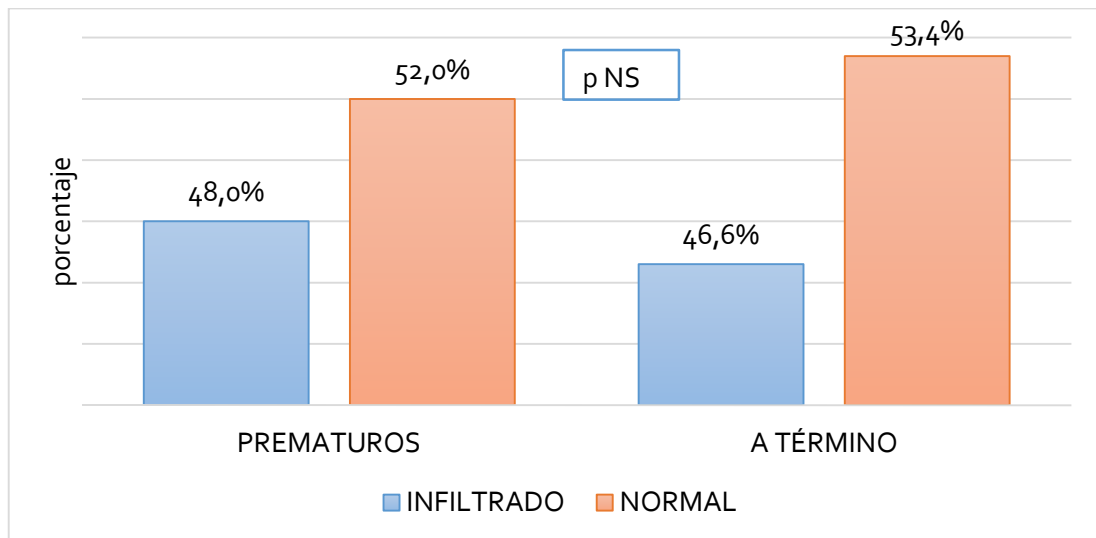


Figura 81. Radiografía de tórax alterada o normal en ambos grupos

## RESULTADOS

### Hemograma y reactantes de fase aguda

La cifra media de leucocitos en el grupo de prematuros fue de 11.837 ( $\pm 4.811$ ) y en el grupo de niños a término fue de 14.170 ( $\pm 6.550$ ),  $p=0,125$  (Fig. 82). Respecto a la PCR, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,025$ ), al comparar la cifra máxima alcanzada durante el ingreso por episodio de infección respiratoria, siendo superior en el grupo de niños nacidos a término, con PCR máxima de 26,51 ( $\pm 48,76$ ) mg/L, frente a 7,17 ( $\pm 7,87$ ) mg/L en el grupo de prematuros (Fig. 83).

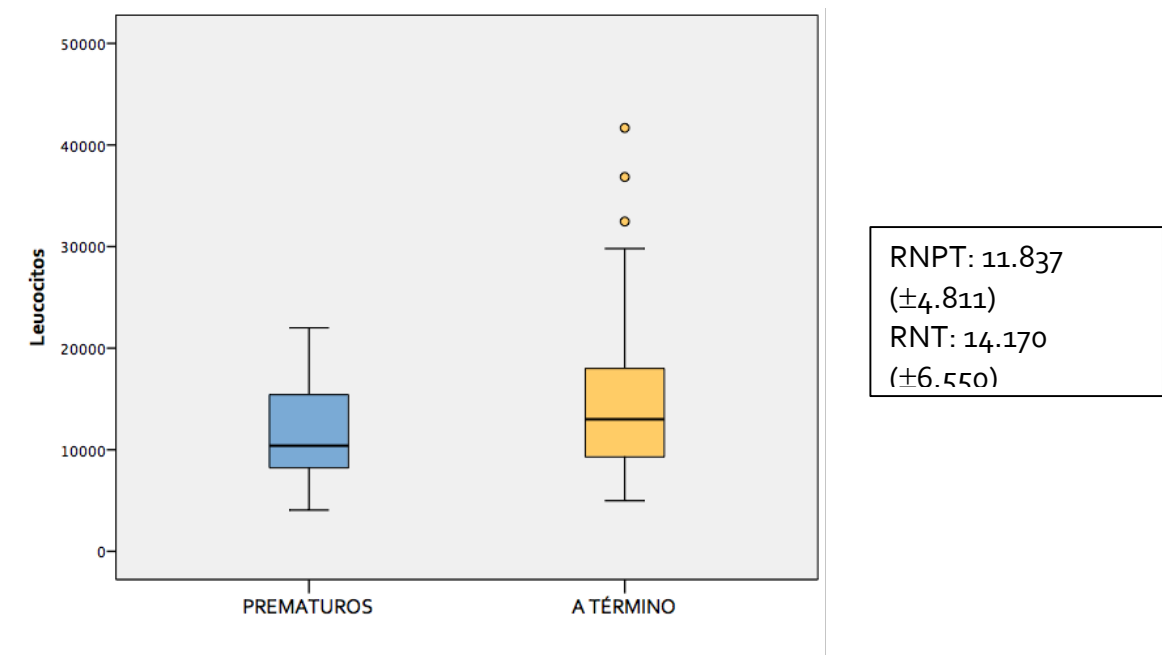


Figura 82. Cifra media de leucocitos (células/mm<sup>3</sup>) en ambos grupos



## RESULTADOS

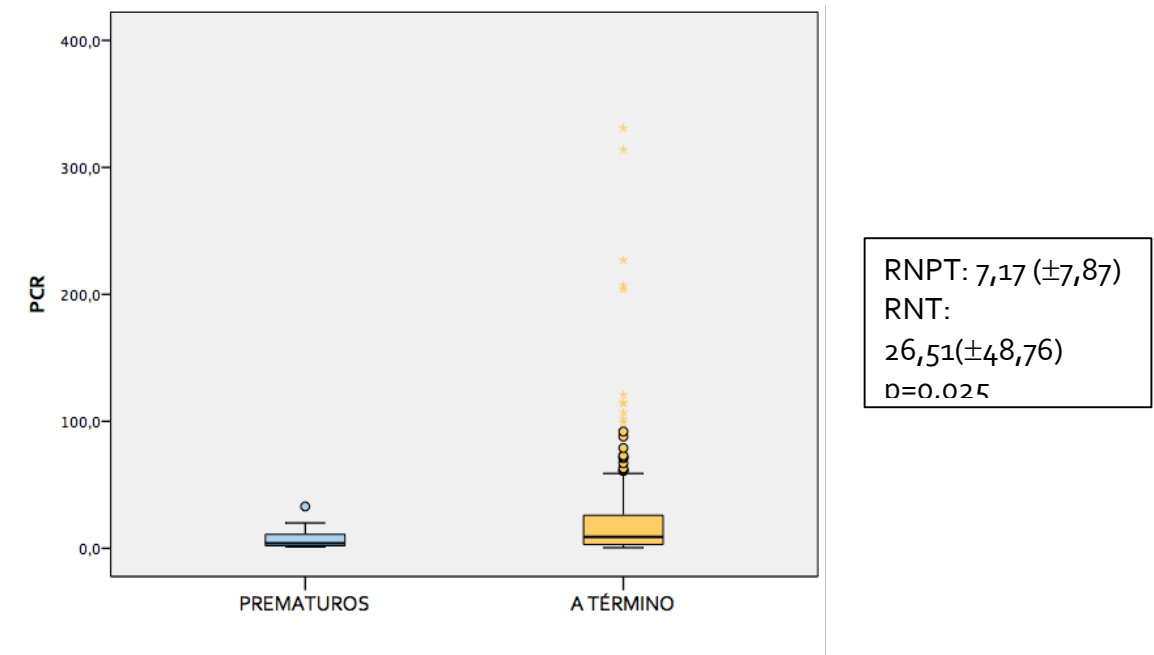


Figura 83. Cifra media de PCR máxima (mg/L) alcanzada durante el ingreso en ambos grupos

### Estudio virológico

En el 79,1% (53/67) de los episodios de infección respiratoria que precisaron hospitalización en el grupo de prematuros y en el 86,8% (336/387) de los niños a término, se recogió muestra de aspirado nasofaríngeo para estudio virológico.

En el grupo de prematuros, se objetivó una tasa de coinfección viral del 22,6% (12/53), mientras en el grupo de niño nacidos a término, fue de 26,3% (88/336),  $p=0,575$  (Fig. 84). Tanto en el grupo de prematuros como en los nacidos a término, el virus más frecuentemente detectado fue el VRS (41,5%, 22/53 y 48,5%, 163/336 respectivamente) ( $p=0,634$ ), seguido del rinovirus (39,6%, 21/53 en prematuros, 34,2%, 115/336 en términos) ( $p=0,444$ ), el adenovirus (7,5%, 4/53 y 11,9%, 40/336 respectivamente) ( $p=0,485$ ) y el metapneumovirus humano (7,5%, 4/53 en prematuros y 8%, 27/336 en niños nacidos a término) ( $p=1,000$ ). (Fig. 85).

## RESULTADOS

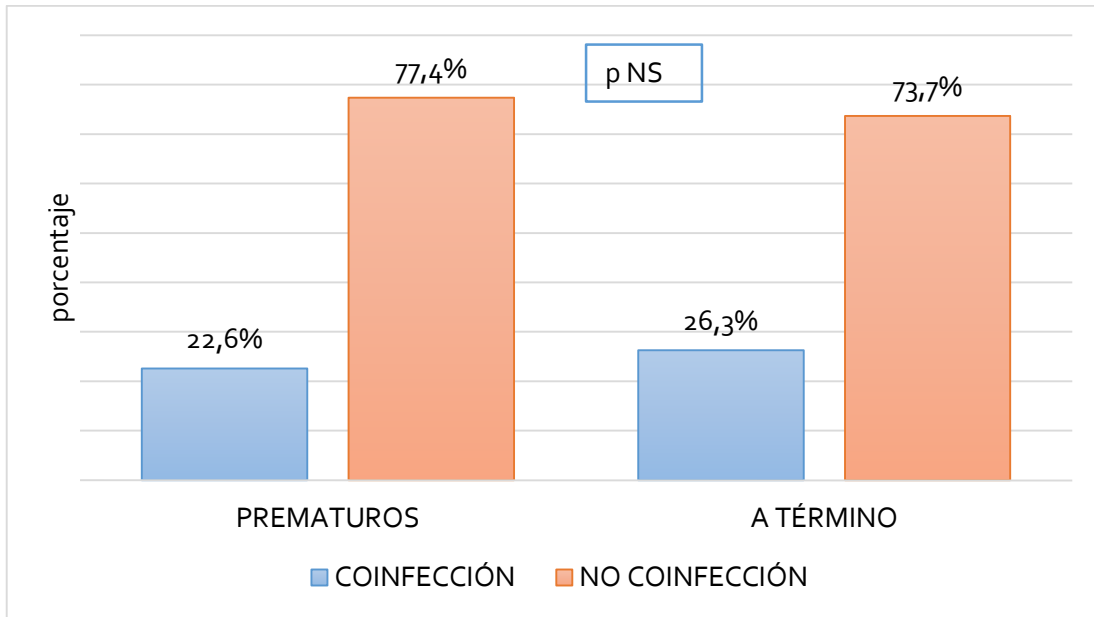


Figura 84. Porcentaje de coinfecciones en ambos grupos

La coinfección más frecuente en ambos grupos, fue la de VRS con rinovirus (39%, 39/100), seguida de VRS con adenovirus (11%, 11/100) y de rinovirus con adenovirus (8%, 8/100).

## RESULTADOS

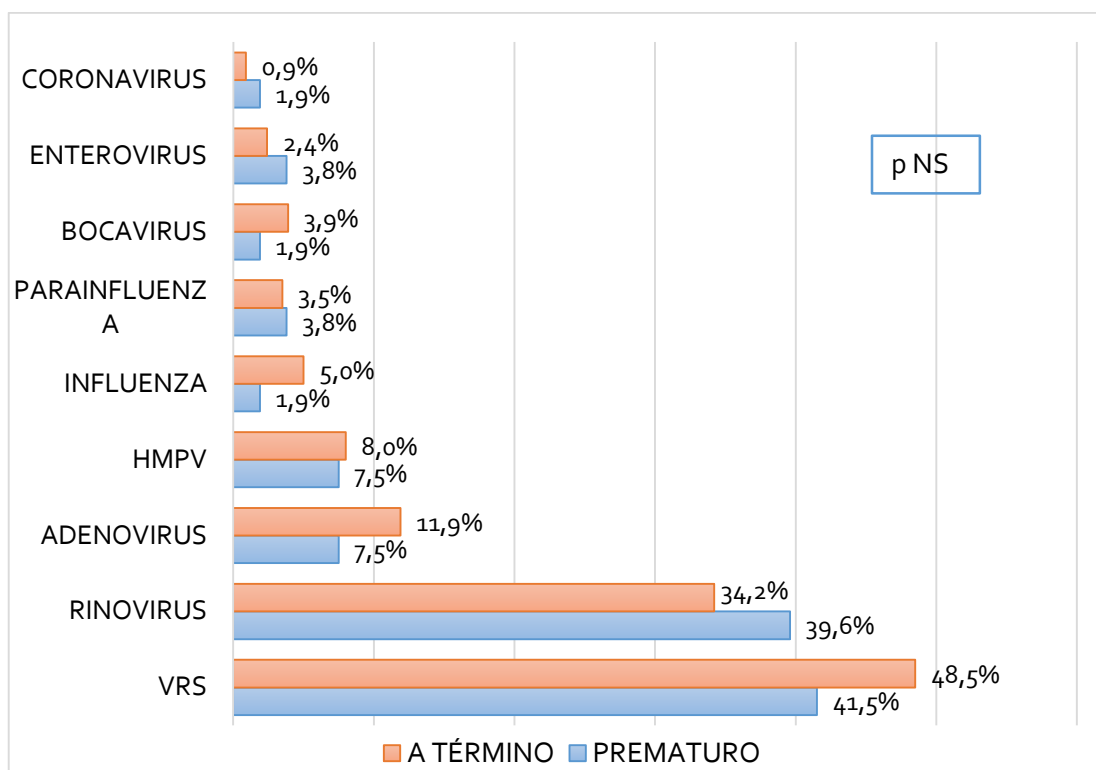


Figura 85. Virus aislados en los episodios de infección respiratoria en ambos grupos

### 3.9. Diagnóstico

Respecto al diagnóstico, el más frecuente en ambos grupos, fue el de bronquiolitis (67,1%, 45/67 en el grupo de prematuros y 61,2%, 237/387 en el grupo de niños nacidos a término), sin existir diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,356$ ) (Fig. 86).

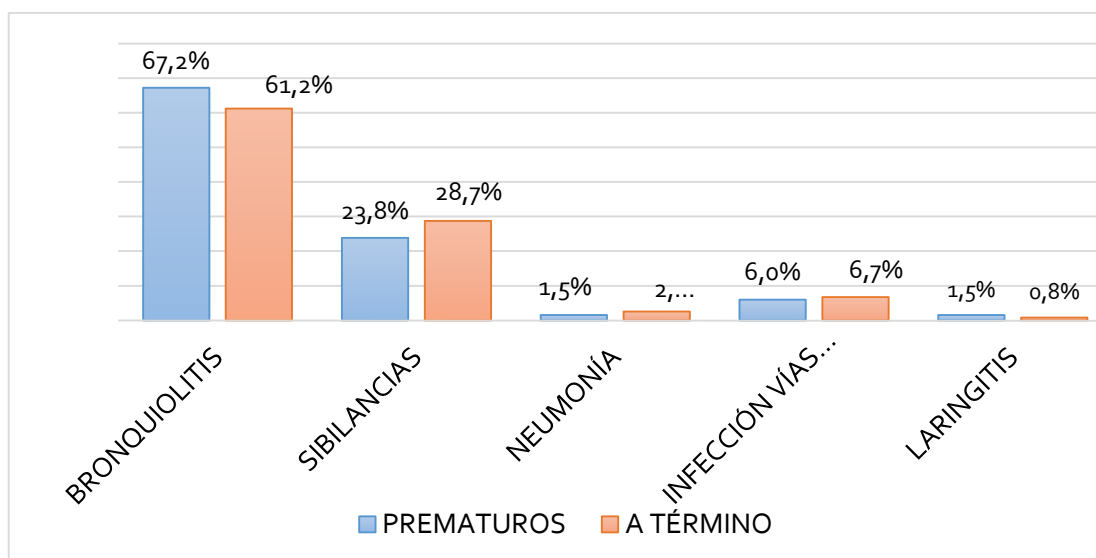


Figura 86. Diagnósticos al ingreso (porcentaje) en ambos grupos

### 3.10. Tratamiento recibido

#### Tratamiento antibiótico

El 20,9% (14/67) de los niños prematuros, recibió tratamiento antibiótico durante el ingreso por infección respiratoria, mientras que en el grupo de los niños nacidos a término, lo recibieron un 19,1% (74/387),  $p=0,734$  (Fig. 87).

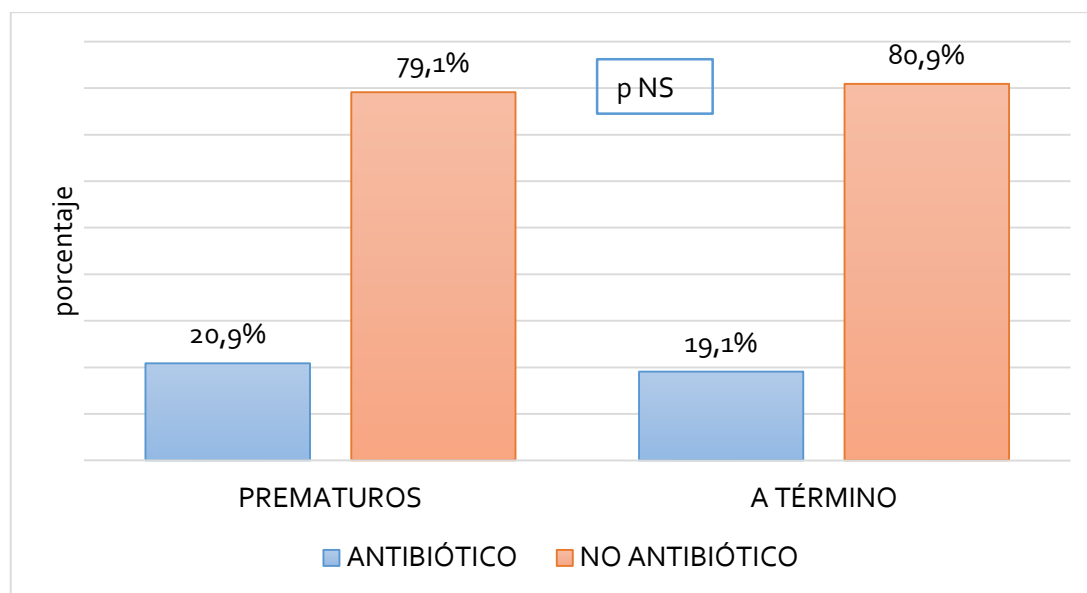


Figura 87. Porcentaje de niños prematuros y de niños a término que recibió tratamiento antibiótico durante el ingreso

#### Oxigenoterapia de alto flujo

El 13,4% (9/67) de los prematuros, precisó oxigenoterapia de alto flujo durante el ingreso, a diferencia del 7,2% (28/387) en el caso de los niños nacidos a término ( $p=0,087$ ) (Fig. 88).

## RESULTADOS

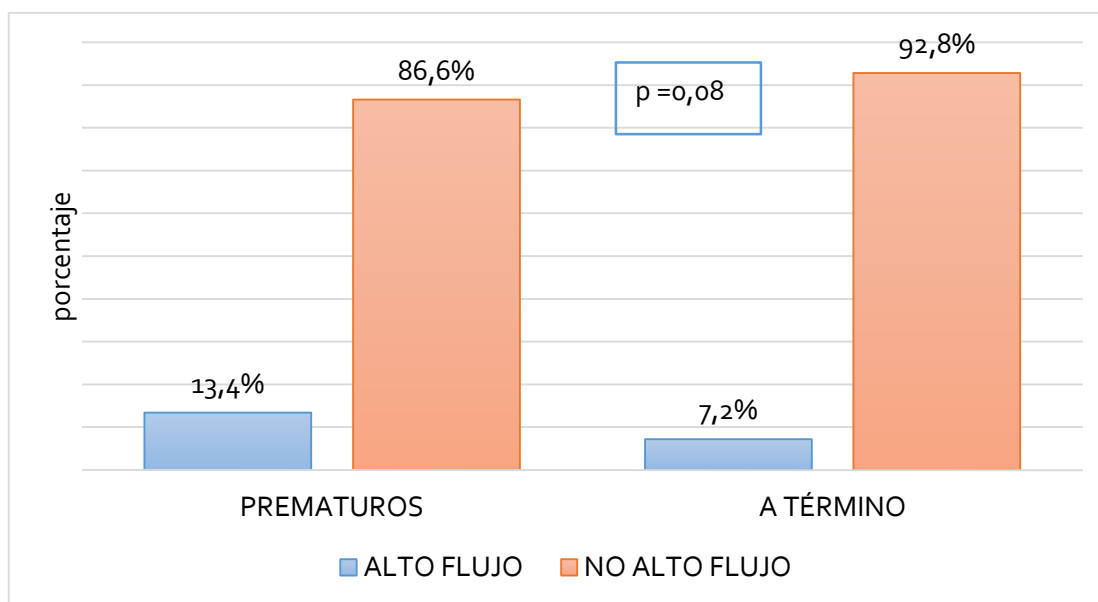


Figura 88. Porcentaje de niños prematuros y niños a término que precisó oxigenoterapia de alto flujo durante el ingreso

### 3.11. Duración del ingreso

En el grupo de los prematuros, la duración media del ingreso, fue de 3,74 ( $\pm 2,48$ ) días y en el grupo de niños nacidos a término fue de 4,05 ( $\pm 2,58$ ) días, sin existir diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,419$ ) (Fig. 89).

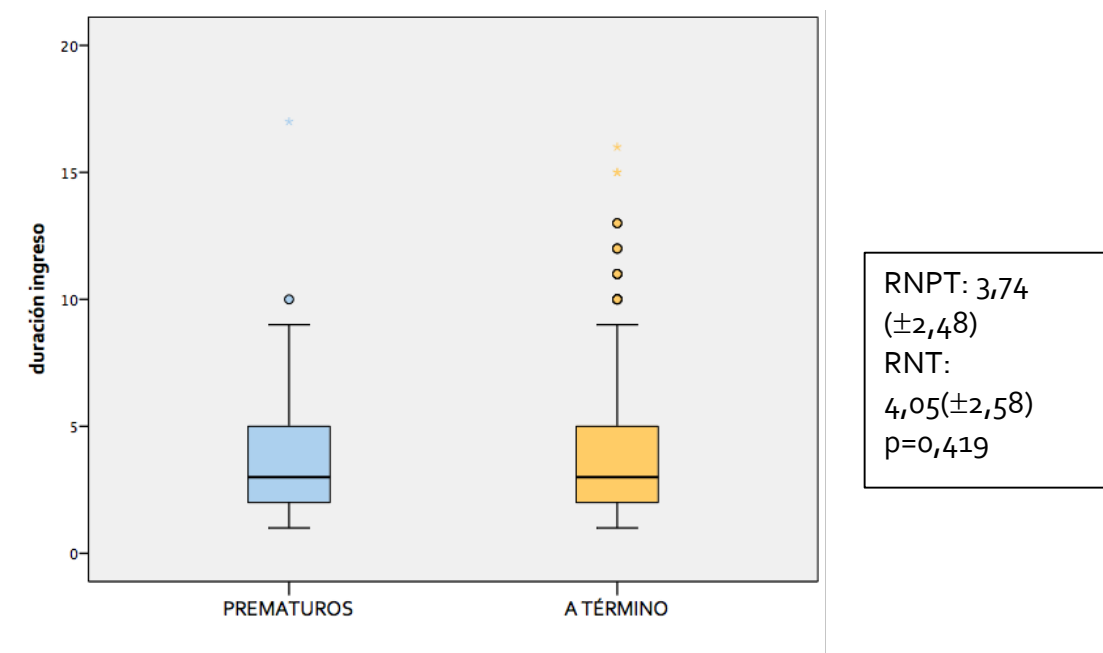


Figura 89. Duración media (días) del ingreso en ambos grupos

## RESULTADOS

### 3.12. Traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Los niños prematuros, precisaron traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con una frecuencia significativamente mayor, 10,4% (7/67), que los nacidos a término, 4,1% (16/387), ( $p=0,030$ ), con una OR de 2,171 (1,067-6,845) de precisar traslado a UCIP en caso de antecedente de prematuridad (Fig. 90).

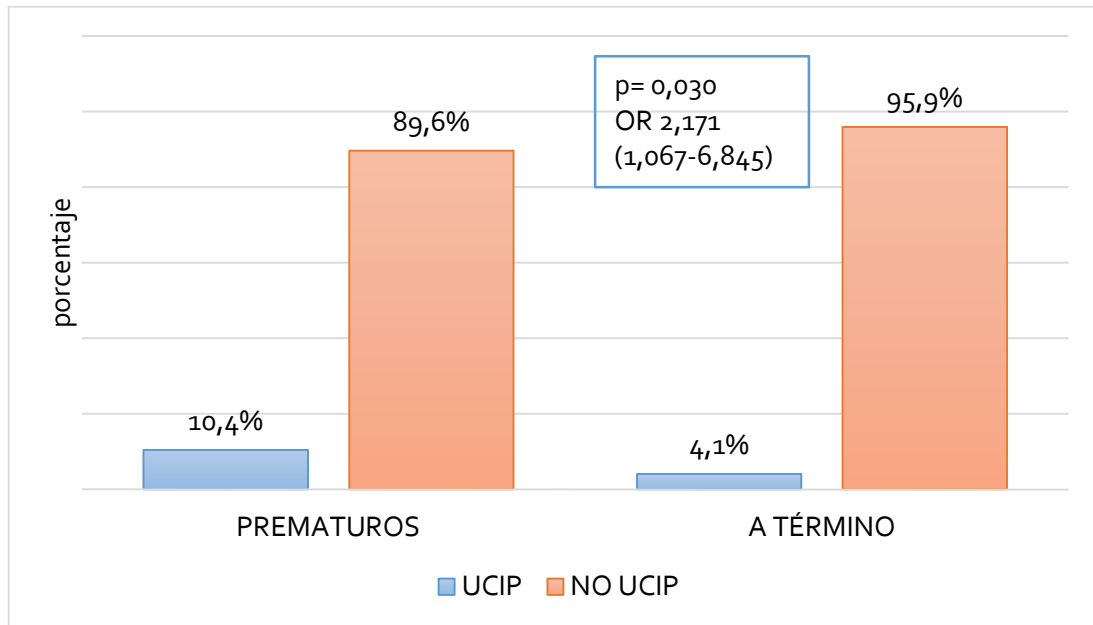


Figura 90. Porcentaje de niños prematuros y a término que precisaron traslado a UCIP

En el grupo de prematuros, las infecciones que con más frecuencia precisaron traslado a UCIP, fueron VRS (43%, 3/7) y rinovirus (43%, 3/7) y no se detectó ninguna coinfección en estos casos. En el grupo de los niños nacidos a término, el virus más frecuentemente asociado a traslado a UCIP fue el VRS (68,7%, 11/16), seguido de rinovirus (31,2%, 5/16) y en el 50% (8/16) de los que precisaron traslado, se detectaron coinfecciones virales (Fig. 91).

## RESULTADOS

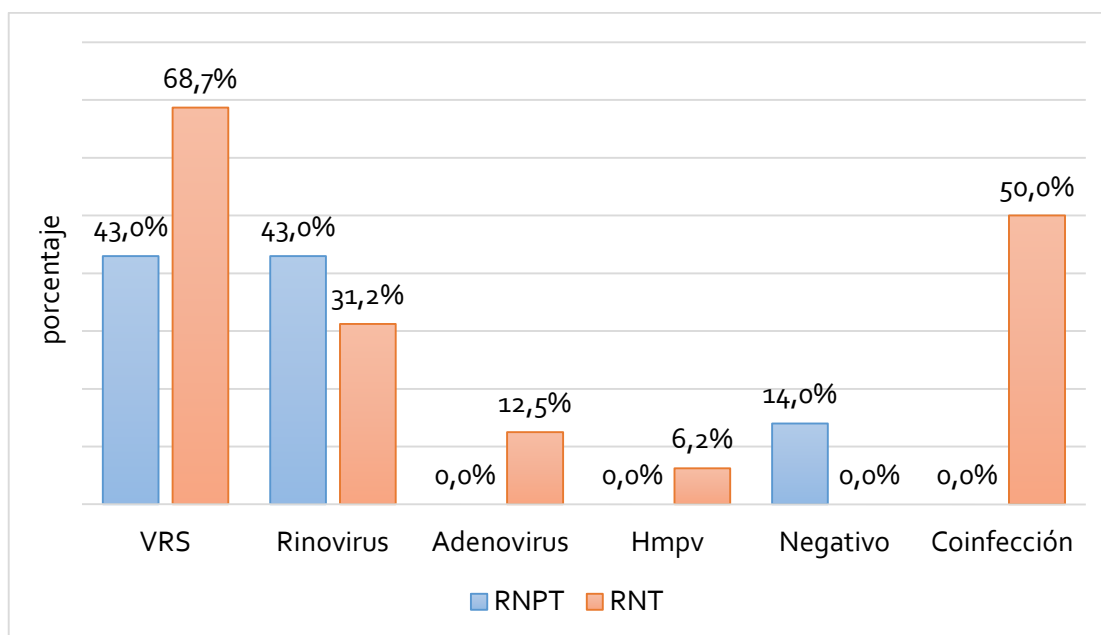


Figura 91. Virus aislados en los niños que precisaron traslado a UCIP

### 3.13. Asociación de virus y criterios de gravedad

Se analizó la posible asociación entre la infección por los dos virus respiratorios más frecuentemente aislados en los episodios de ingreso (VRS y rinovirus) y la presencia de criterios de gravedad como mayor duración de ingreso o mayor necesidad de traslado a UCIP.

#### Duración de ingreso

La duración del ingreso por infección respiratoria fue muy similar en el grupo de prematuros, tanto si era VRS positivo, con una media de  $4,14(\pm 1,98)$  días, como si era VRS negativo, siendo la duración media de  $3,43(\pm 2,75)$  días ( $p=0,708$ ) (Fig. 92). En el grupo de los nacidos a término, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con una duración media de la hospitalización de  $4,36(\pm 2,60)$  días si era VRS positivo y  $3,85(\pm 2,62)$  días en caso de VRS negativo ( $p=0,511$ ) (Fig. 93).

## RESULTADOS

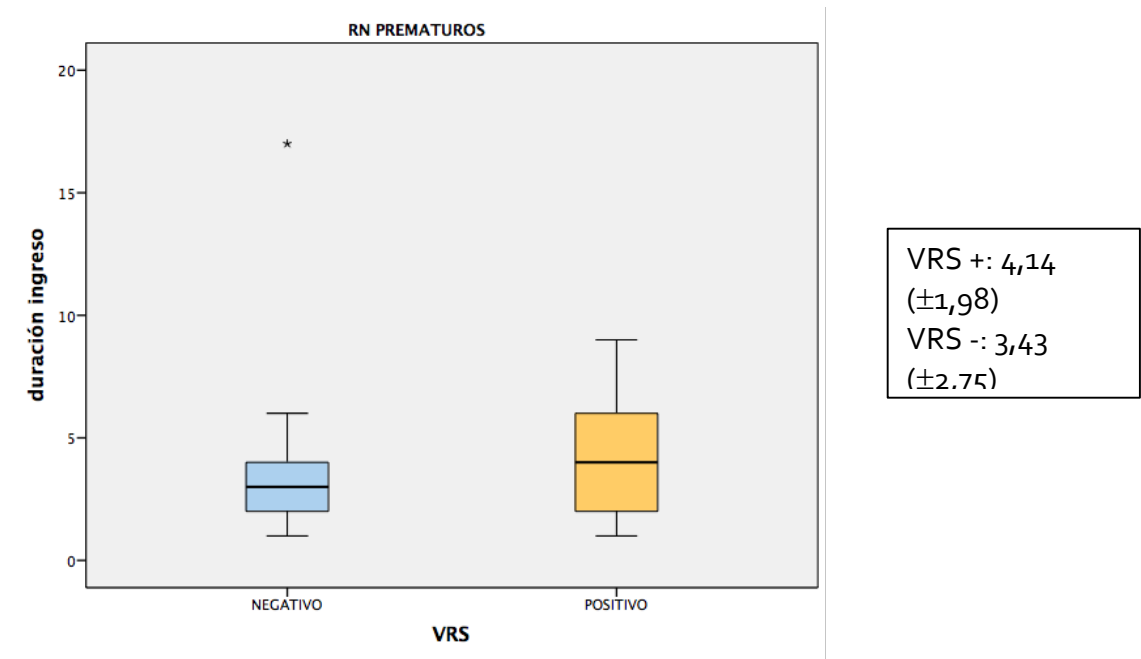


Figura 92. Duración media (días) del ingreso en niños con antecedente de prematuridad, en relación a infección por VRS

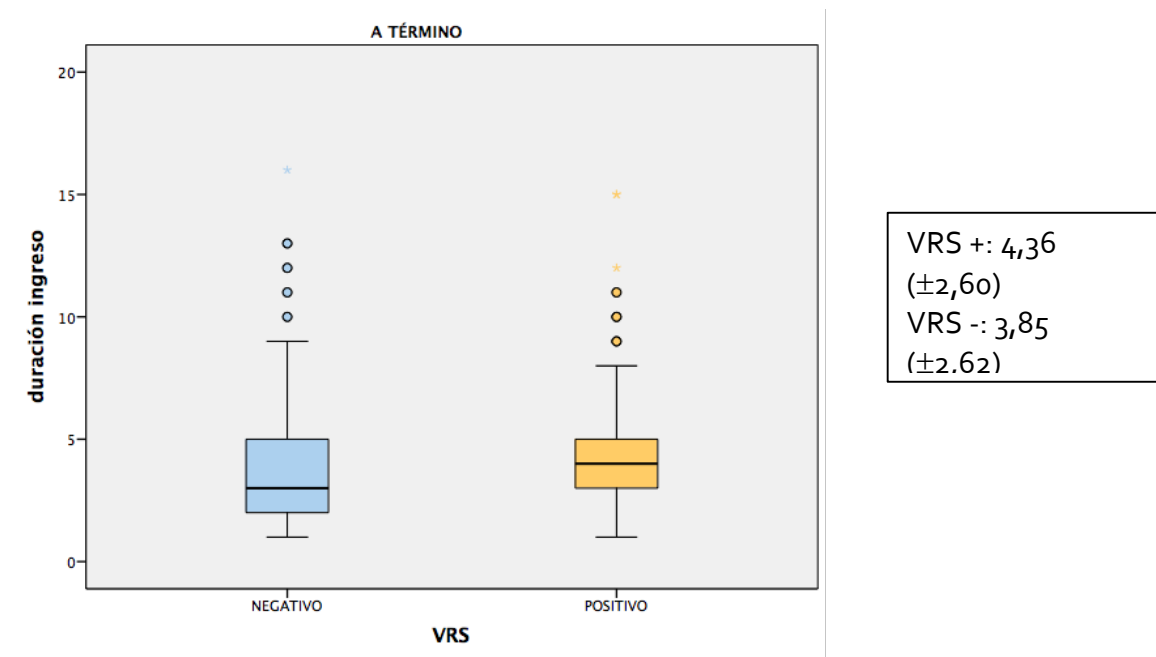


Figura 93. Duración media (días) del ingreso en niños a término, en relación a infección por VRS



## RESULTADOS

Respecto a la duración media del ingreso en el grupo de prematuros, en caso de infección por rinovirus, fue de 3,95 ( $\pm 3,41$ ) días y en las infecciones rinovirus negativo, fue de 3,63 ( $\pm 1,87$ ) días, ( $p=0,655$ ) como se representa a continuación (Fig.94):

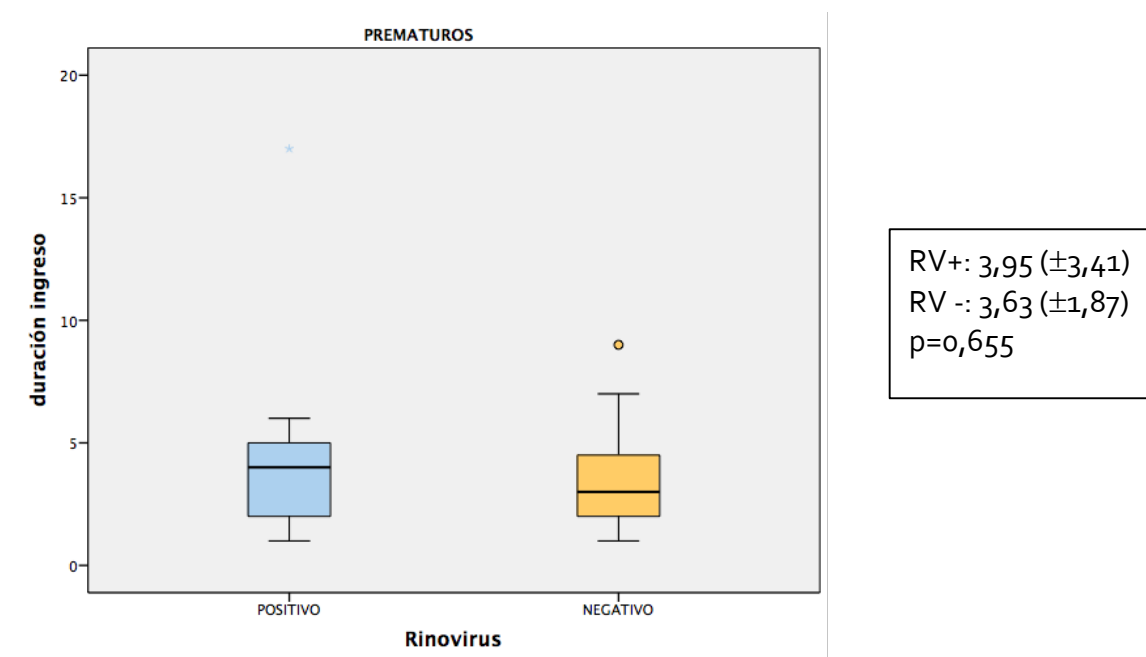


Figura 94. Duración media (días) del ingreso en niños con antecedente de prematuridad, en relación a infección por rinovirus

En los niños nacidos a término, la duración media del ingreso, también fue muy similar, 4,04 ( $\pm 2,76$ ) días en los episodios con detección de rinovirus y de 4,13 ( $\pm 2,64$ ) días en los episodios rinovirus negativo ( $p=0,764$ ) (Fig. 95).

## RESULTADOS

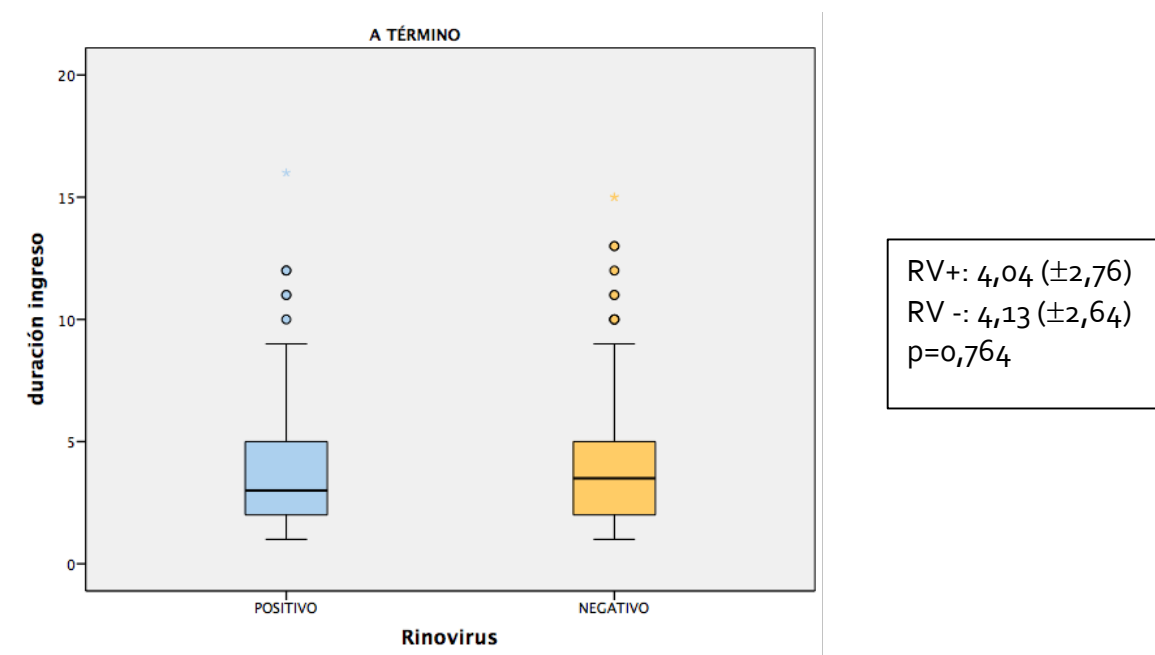


Figura 95. Duración media (días) del ingreso en niños término, en relación a infección por rinovirus

### Traslado a Unidad de Cuidados Intensivos

#### Virus Respiratorio Sincitial

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niños con antecedente de prematuridad que precisaron traslado a UCIP, comparando los VRS positivos (42,8%, 3/7) con los VRS negativos (57,2%, 4/7),  $p=0,863$  (Fig. 96).

## RESULTADOS

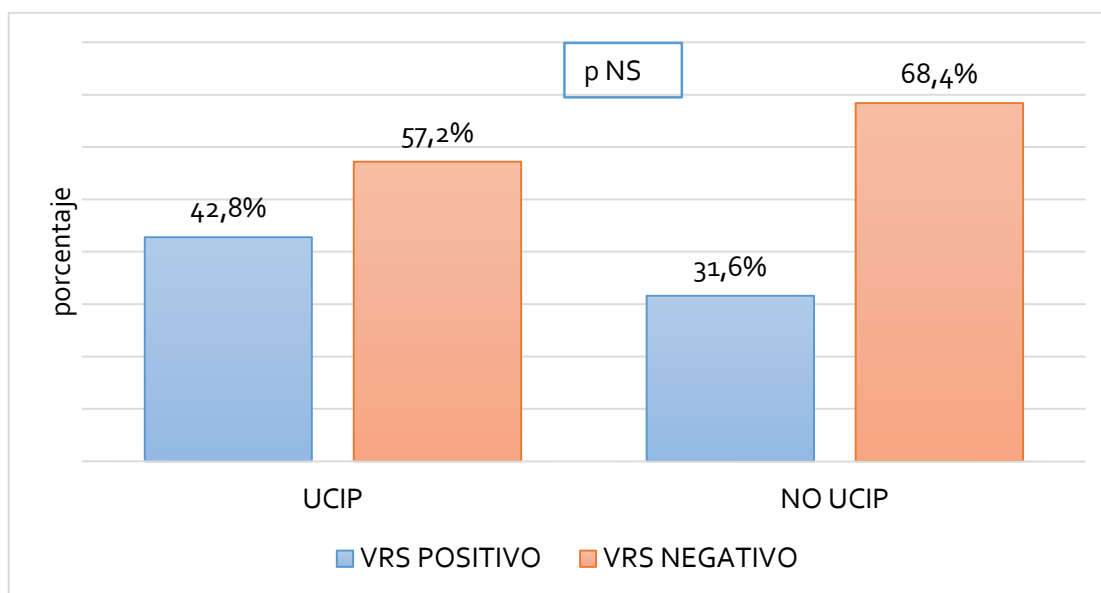


Figura 96. Aislamiento de VRS en niños prematuros que precisaron traslado a UCIP y en los que no fueron a UCIP

En cambio, en el grupo de los nacidos a término, los que tenían infección por VRS, ingresaron con más frecuencia en UCIP (68,7%, 11/16) que los VRS negativo (31,3%, 5/16), con una OR de 2,821 (0,916-8,302) (Fig. 97).

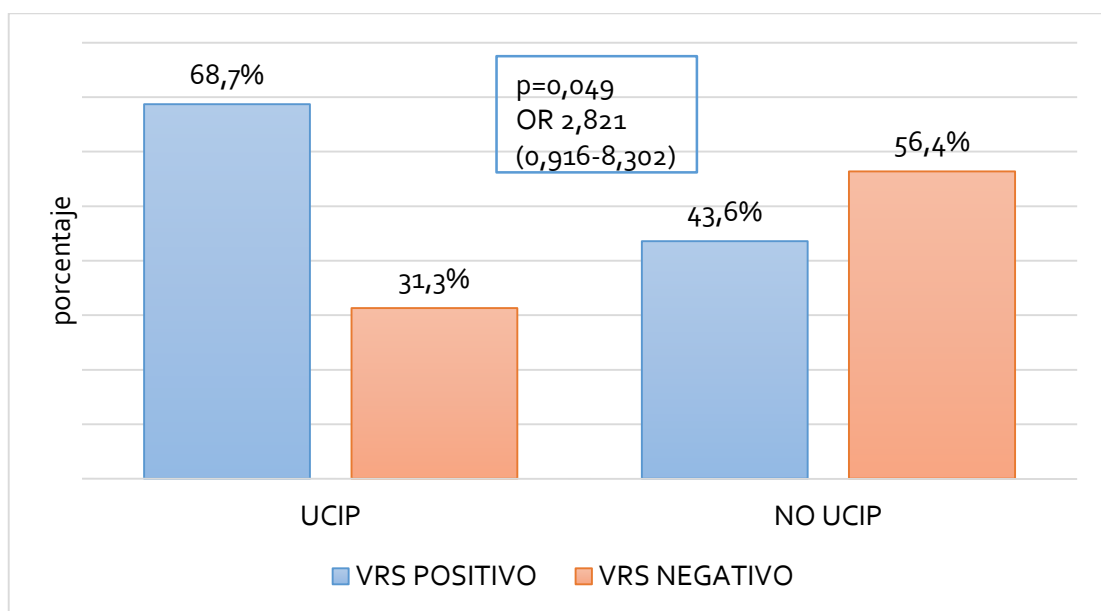


Figura 97. Aislamiento de VRS en niños nacidos a término que precisaron traslado a UCIP

## RESULTADOS

### Rinovirus

En el grupo de prematuros, no hubo diferencias entre los que precisaron traslado a UCIP y eran rinovirus positivo (43%, 3/7) y los que eran rinovirus negativo (57%, 4/7) ( $p=0,820$ ) (Fig. 98).

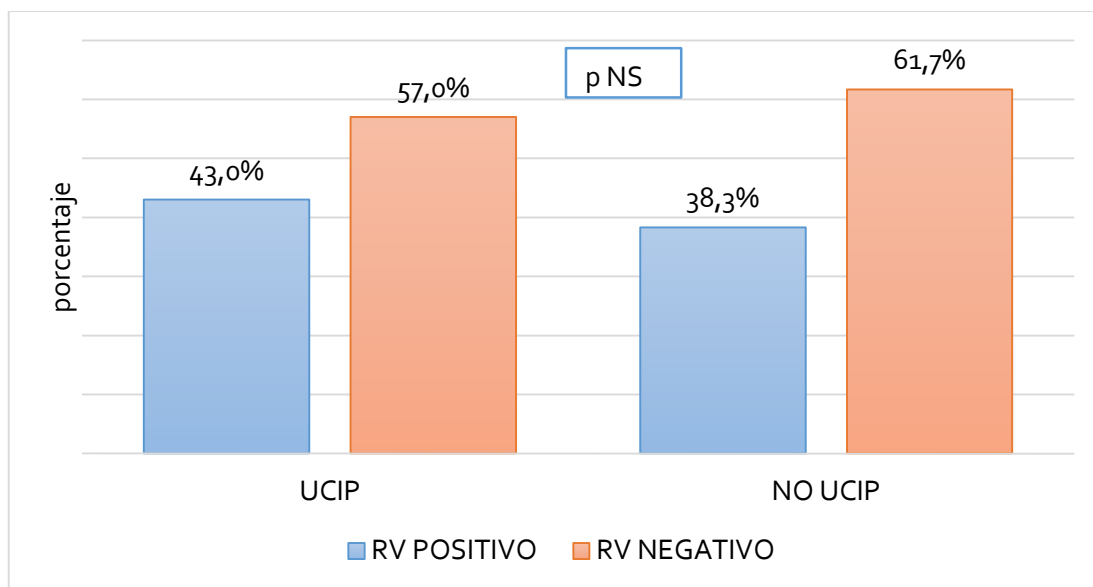


Figura 98. Aislamiento de rinovirus en niños prematuros que precisaron traslado a UCIP y en los que no fueron a UCIP

En el caso de los niños a término, el 31,3% (5/16) de los niños con rinovirus positivo ingresaron en UCIP, frente al 68,7% (11/16) que ingresaron con rinovirus negativo, ( $p=0,797$ ).

#### 4. Seguimiento ambulatorio del grupo de prematuros moderados- tardíos y del grupo de niños nacidos a término seguidos en Atención Primaria

Se analizó la morbilidad respiratoria durante los primeros 18 meses de vida, tanto en el grupo de prematuros en estudio (n=202) en la Consulta de Prematuros, como en un subgrupo de niños nacidos a término en el mismo periodo (1 enero 2013 a 31 diciembre 2014) seguidos en Atención Primaria (n= 330) (Fig. 99).

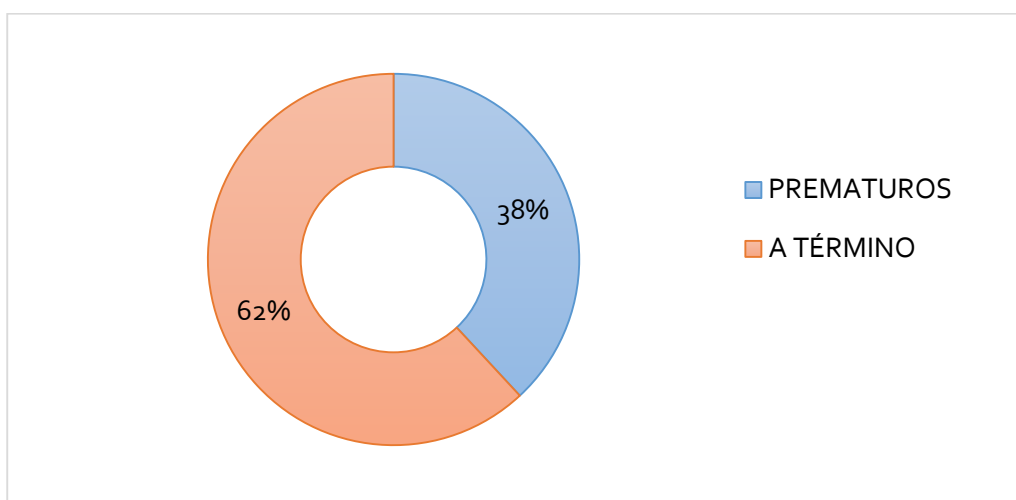


Figura 99. Distribución de niños prematuros y a término en el estudio de seguimiento ambulatorio

##### 4.1. Datos epidemiológicos

###### Sexo

En el grupo de prematuros, el 61,4% (124/202) eran varones y en el grupo de niños a término, el 53% (175/330) eran varones,  $p=0,06$  (Fig 100).

## RESULTADOS

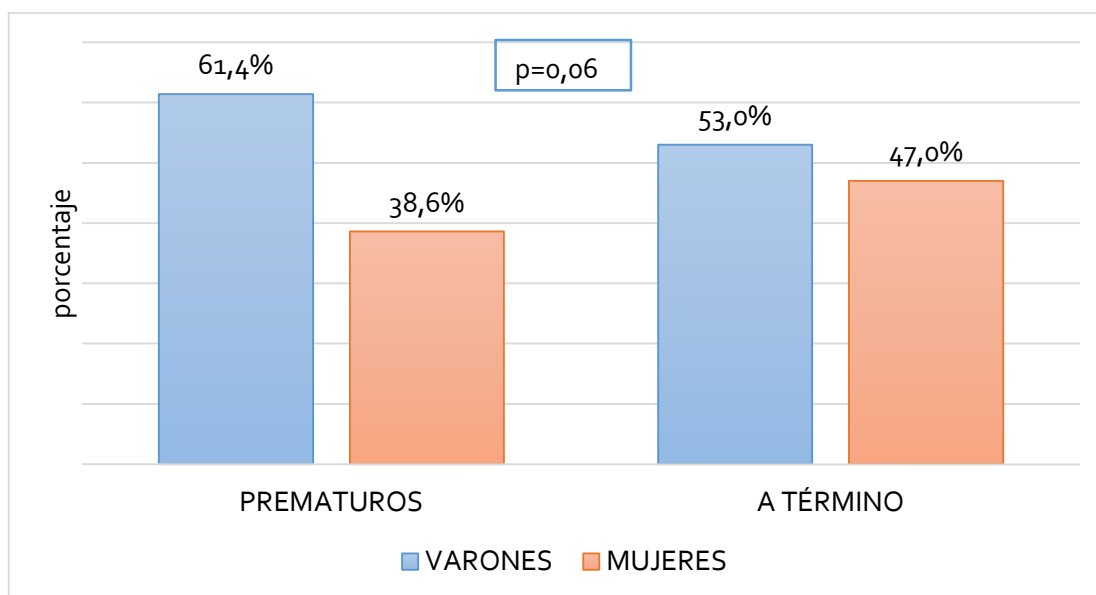


Figura 100. Distribución por sexo en ambos grupos

### Procedencia de la madre

Tanto en el grupo de prematuros como en el de niños nacidos a término, la procedencia más frecuente de las madres fue España (73,3%, 148/202 y 83,3%, 215/258 respectivamente), seguida de África en el caso de los prematuros (11,4%, 23/202) y Latinoamérica en los términos (10,1%, 26/258) (Fig. 101).

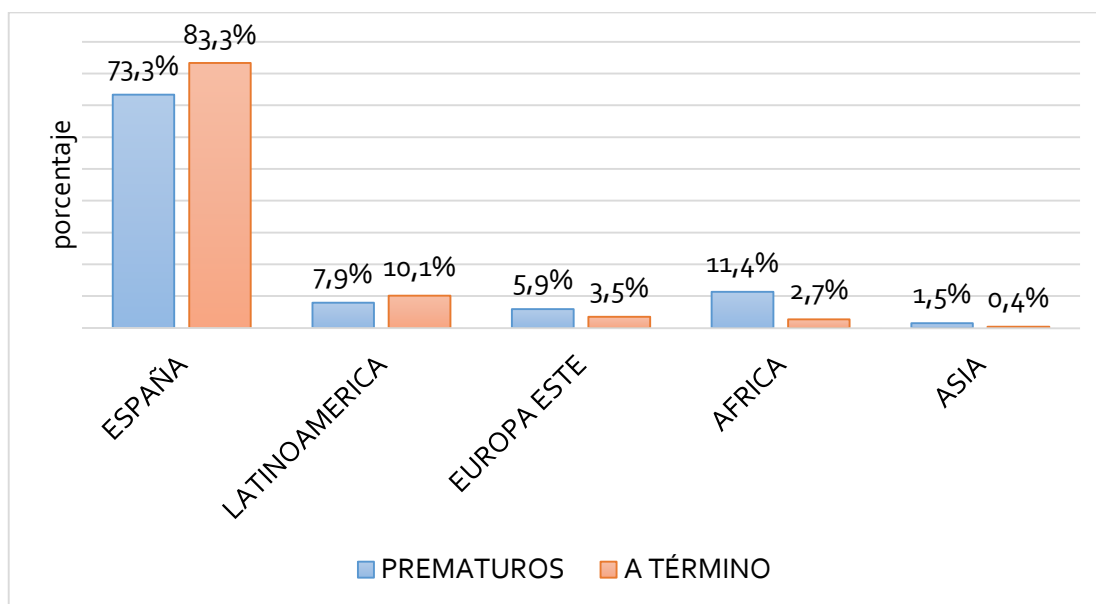


Figura 101. Distribución según procedencia de la madre en ambos grupos

## RESULTADOS

### 4.2. Antecedentes familiares

#### Antecedentes maternos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar los antecedentes maternos en ambos grupos de niños ( $p=0,039$ ) (Fig. 102). Al comparar los antecedentes de asma y/o atopia, se observó que el asma en su conjunto (asociado o no a atopia), fue más frecuente en el grupo de niños nacidos a término (12,4%, 41/330) que en los prematuros (6,5%, 13/202),  $p=0,026$ . Por otro lado, la atopia de manera aislada, fue más frecuente en las madres del grupo de prematuros (13,8%, 28/202) que en el grupo de niños a término (8,5%, 28/330),  $p=0,049$ .

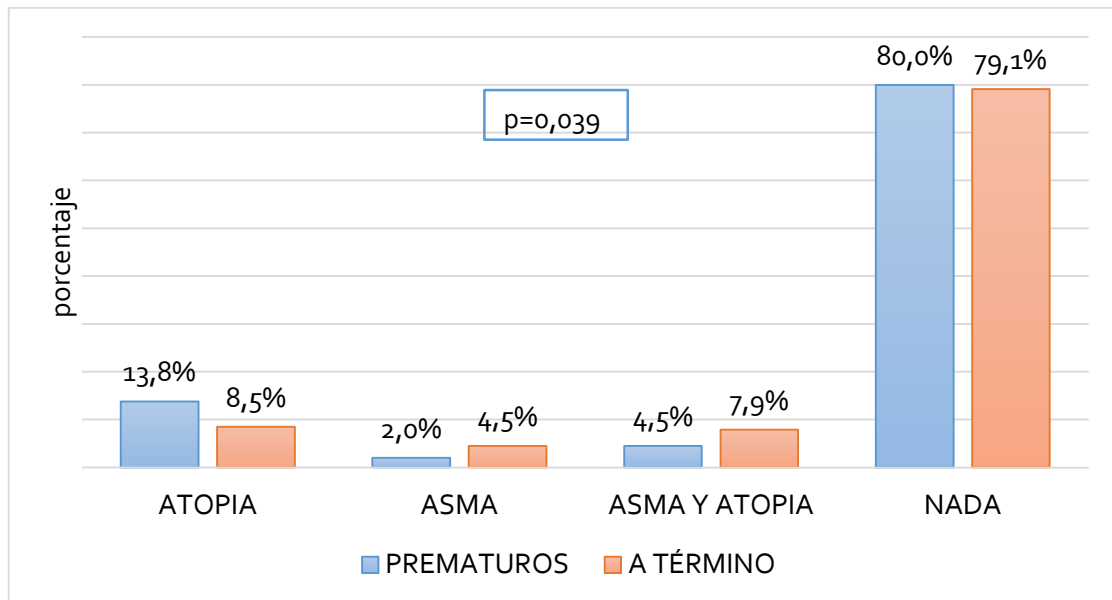


Figura 102. Antecedentes maternos de asma y/o atopia en ambos grupos

#### Antecedentes paternos

En el análisis de los antecedentes paternos de ambos grupos de niños, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ) (Fig. 103). Se observó mayor frecuencia de antecedentes de asma en conjunto (sólo y asociado a atopia), en los padres de los niños a término (19%, 63/330), frente a los padres de prematuros (6%, 12/202),  $p<0,001$ . Así mismo, fue más frecuente el asma aislada en los padres de los a término (10%, 33/330), en comparación a los padres de los prematuros (3%, 6/202),  $p=0,002$ .

## RESULTADOS

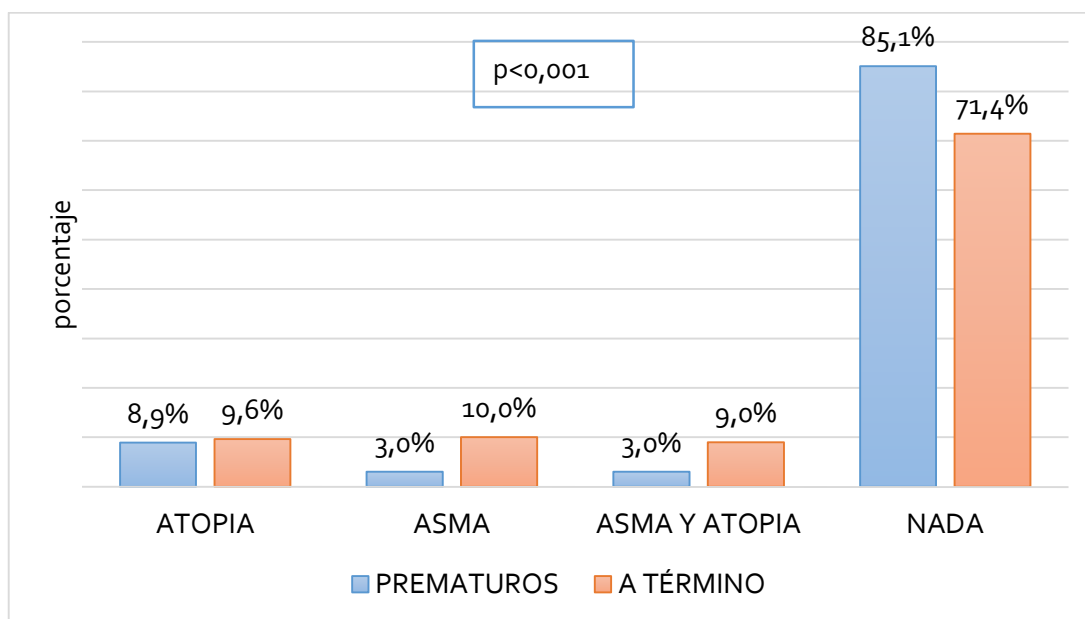


Figura 103. Antecedentes paternos de asma y/o atopia en ambos grupos

### Antecedentes de hermanos

El 58,9% (119/202) de los prematuros tenía hermanos, a diferencia del 33% (109/330) en el caso de los niños nacidos a término.

En ambos grupos, lo más frecuente fue la ausencia de antecedentes de asma y/o atopia en los hermanos (88,1%, 178/202 en prematuros y 89%, 294/330 en nacidos a término). Respecto a los que sí tenían antecedentes de asma y/o atopia, el más frecuente fue el asma (8,9%, 18/202 en el grupo de prematuros y 6,5%, 21/330 en el grupo de términos), sin existir diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,447$ ) (Fig. 104).



## RESULTADOS

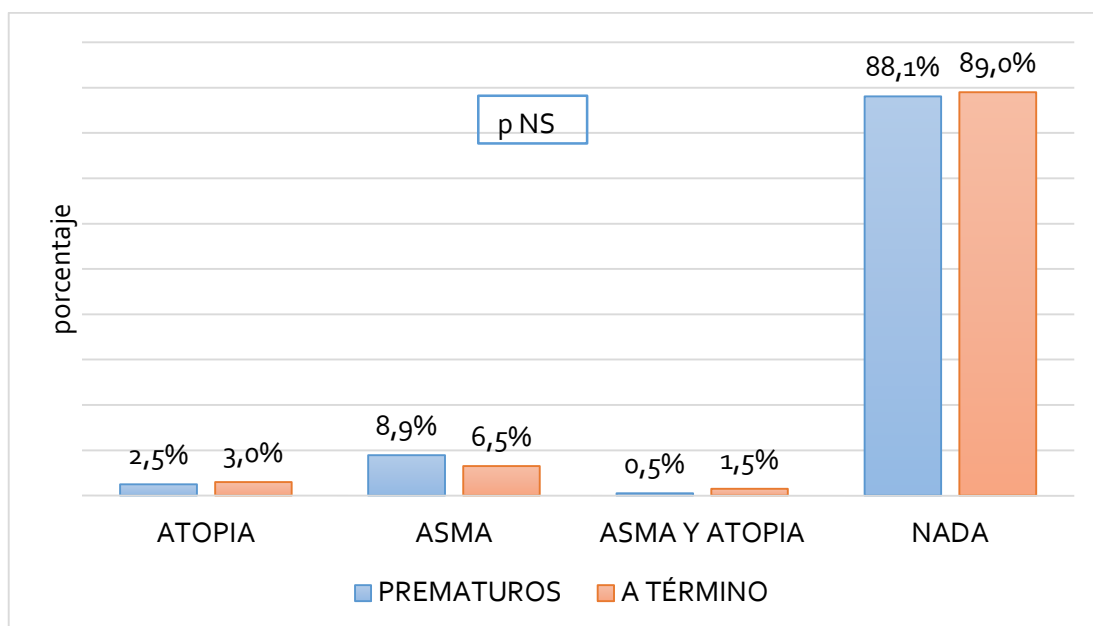


Figura 104. Antecedentes de asma y/o atopia en los hermanos en ambos grupos

### 4.3. Exposición a humo de tabaco

El porcentaje de fumadores en domicilio fue muy similar en ambos grupos, 32%(65/202) en el grupo de prematuros y 32,8% (108/330) en el de niños nacidos a término ( $p= 1,000$ ) (Fig.105)

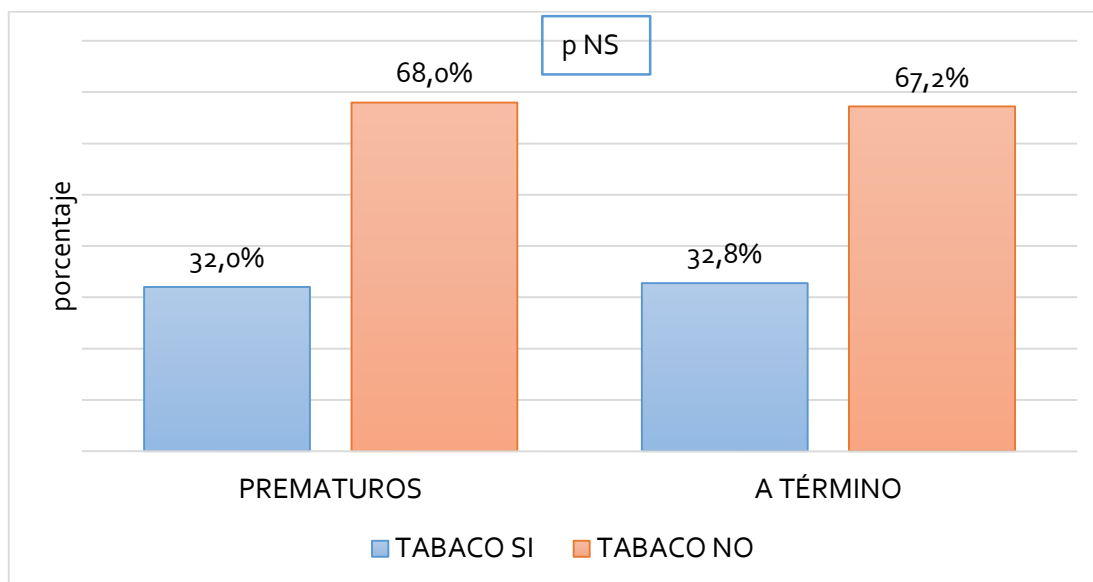


Figura 105. Porcentaje de fumadores en domicilio en ambos grupos

## RESULTADOS

### 4.4. Morbilidad respiratoria

#### 4.4.1. Bronquiolitis

Los niños con antecedente de prematuridad moderada-tardía, presentaron de manera significativa, más episodios de bronquiolitis en conjunto (tanto episodios ambulatorios como episodios que precisaron ingreso) en sus primeros 18 meses, presentando bronquiolitis el 59,4% de ellos (120/202) en comparación con el 31,2% (103/330) en el caso de los niños nacidos a término ( $p < 0,0001$ ) (Fig.106)

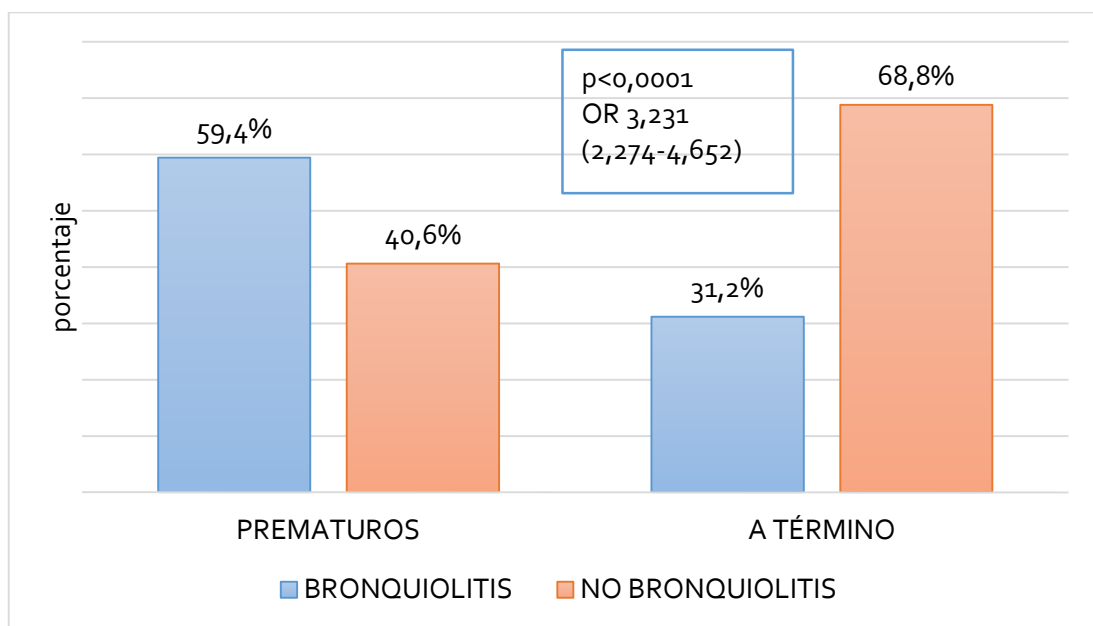


Figura 106. Porcentaje de bronquiolitis (total) en ambos grupos

Se observó que la bronquiolitis ambulatoria fue más frecuente en el grupo de prematuros (37,1%, 75/202) que en el de niños a término (24,2%, 80/330),  $p < 0,0001$ , con OR 2,603 (1,729-3,891). Así mismo, fueron más frecuentes los episodios de hospitalización por bronquiolitis en los niños prematuros (22,3%, 45/202) que en los niños a término (7%, 23/330),  $p < 0,0001$ , con OR 5,421 (3,089-9,502) (Fig.107).

## RESULTADOS

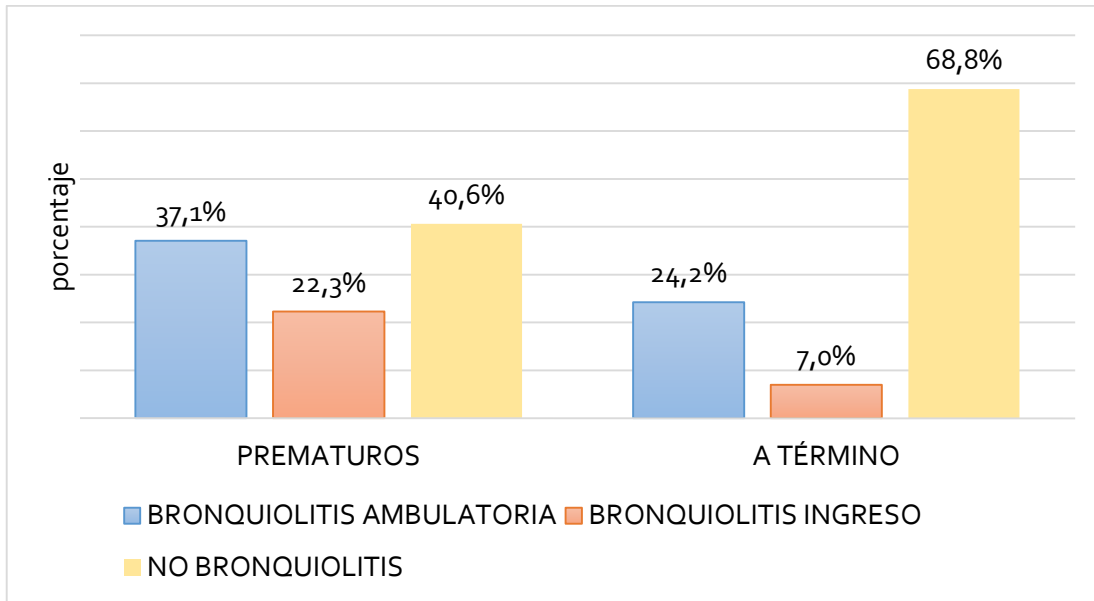


Figura 107. Porcentaje de bronquiolitis ambulatoria e ingreso por bronquiolitis en ambos grupos

### 4.4.2. Episodios de sibilancias

Respecto al desarrollo de al menos un episodio de sibilancias tras una bronquiolitis en los primeros 18 meses de vida, se observaron diferencias estadísticamente significativas, siendo más frecuente en el grupo de prematuros (36,6 %, 74/202) que en los nacidos a término (25,7%, 85/330),  $p=0,008$ , OR 1,672 (1,139-2,431) (Fig. 108).

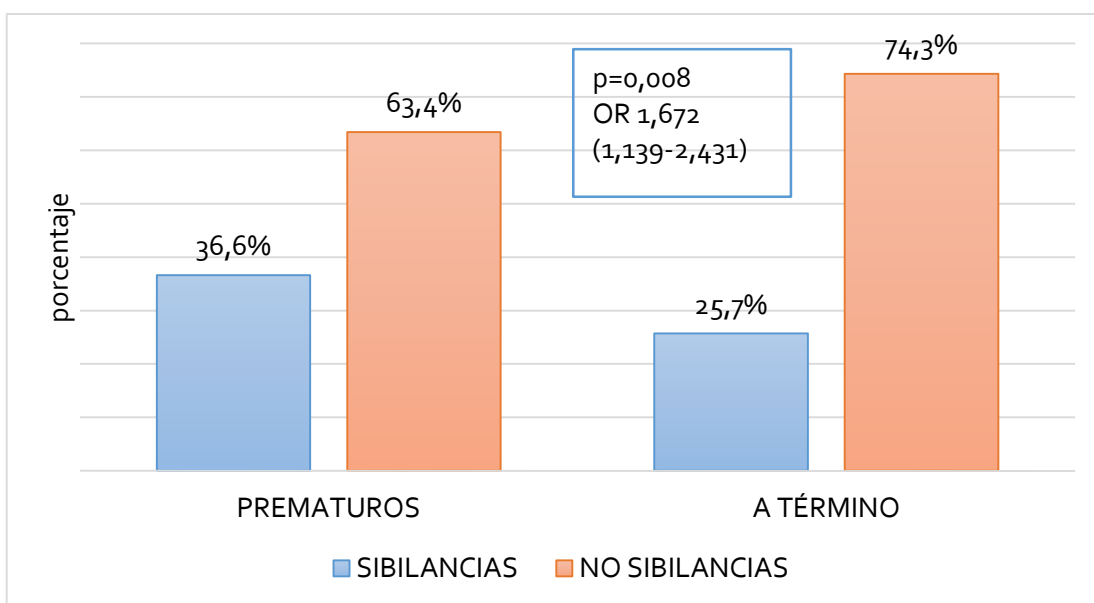


Figura 108. Desarrollo de episodios de sibilancias en ambos grupos

## RESULTADOS

Entre los que presentaron episodios de sibilancias, la media de episodios en ambos grupos, fue muy similar, 3,34 ( $\pm 1,27$ ) en los prematuros y 3,03 ( $\pm 1,83$ ) en los nacidos a término ( $p=0,275$ ) (Fig. 109).

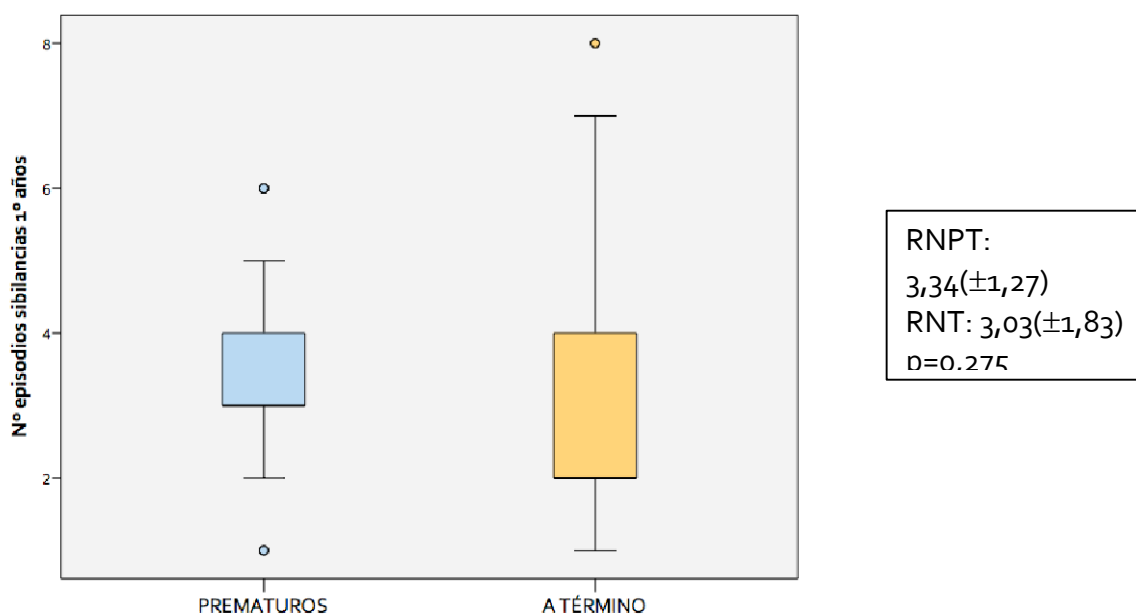


Figura 109. Número (media) de episodios de sibilancias en ambos grupos

En el grupo de niños prematuros, el 28,7% (58/202) presentó sibilancias recurrentes (al menos 3 episodios), frente al 20,9% (69/330) de los niños a término ( $p=0,04$ ), OR 1,521 (1,019-2,283).

### 4.4.3. Tratamiento de mantenimiento por sibilancias de repetición

En el 17,7% (36/202) de los niños prematuros se prescribió tratamiento de mantenimiento frente a sibilancias recurrentes, a diferencia del 7,6% (25/330) en los niños a término ( $p<0,0001$ ), OR 2,651 (1,542-4,558) (Fig. 110).

## RESULTADOS

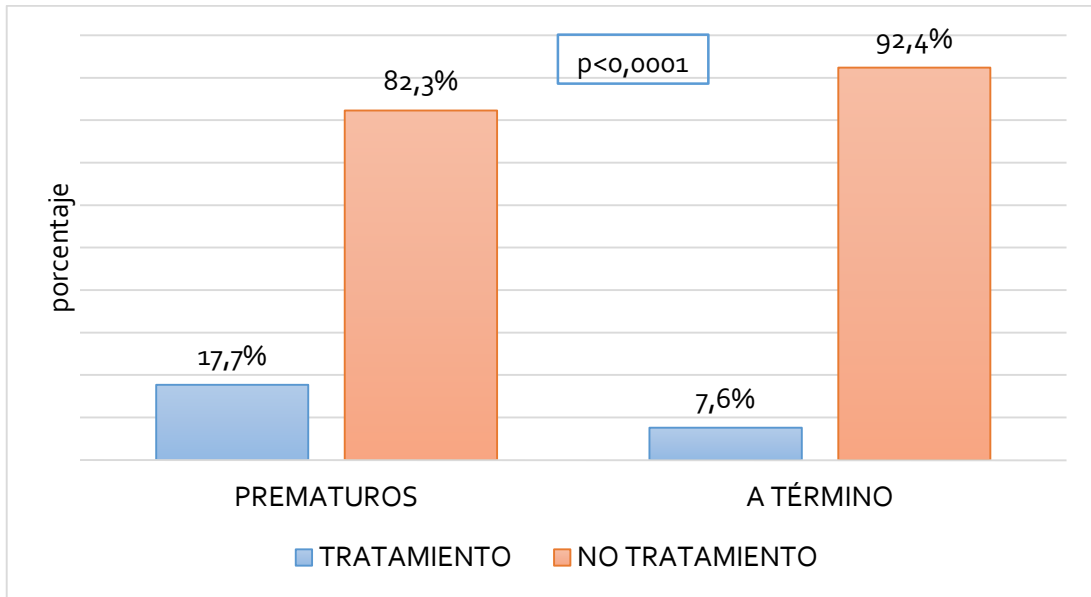


Figura 110. Porcentaje de niños que recibieron tratamiento de mantenimiento en ambos grupos

Analizando el tipo de tratamiento recibido, se observó que la prescripción de budesonida (en monoterapia o combinada con montelukast) fue significativamente más frecuente en el grupo de prematuros, 15,3% (31/202) que en el de los nacidos a término, 5,2% (17/330), ( $p < 0,0001$ ), con OR de 3,321 (1,788-6,172) (Fig. 111).

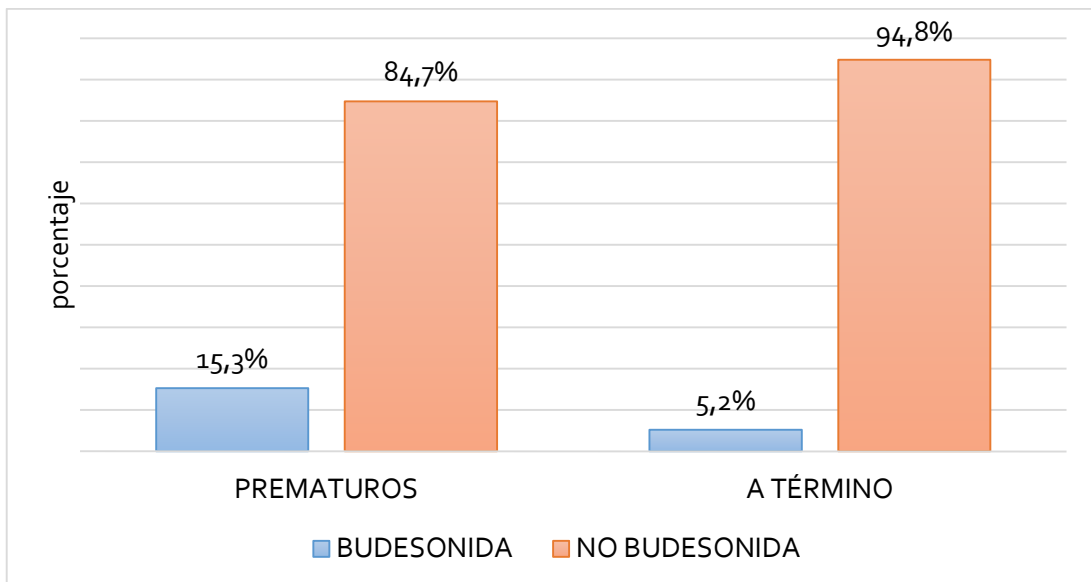


Figura 111. Porcentaje de niños que recibieron tratamiento con budesonida en ambos grupos

## RESULTADOS

Así mismo, en el caso de montelukast (en monoterapia o combinado con budesonida), fue prescrito al 12,8% (26/202) de los prematuros frente al 4,2% (14/330) de los niños a término ( $p < 0,0001$ ), con OR 3,322 (1,689-6,510) (Fig. 112).

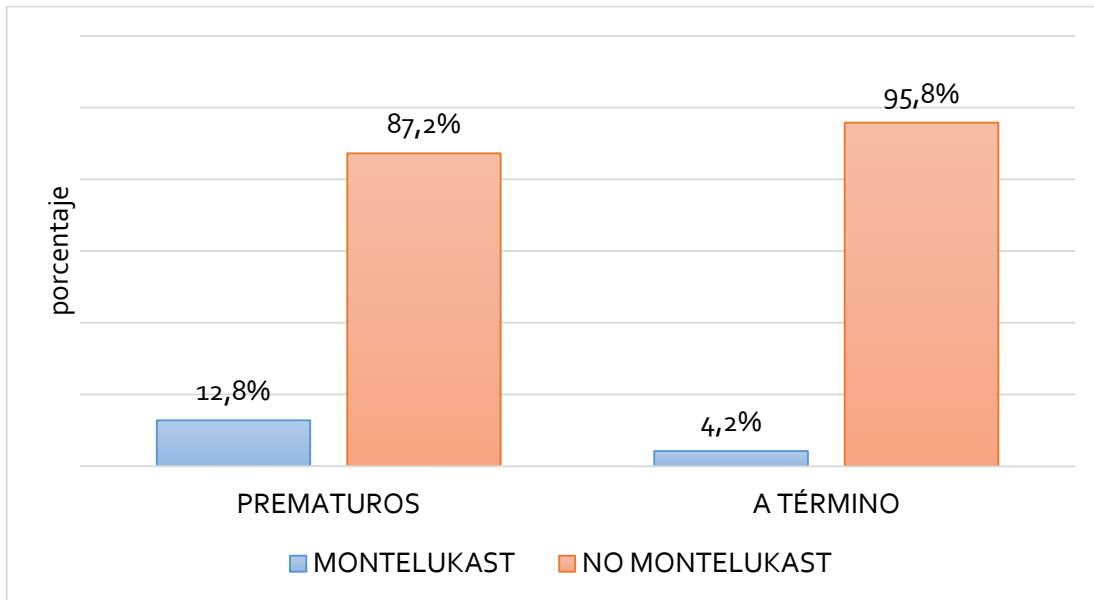


Figura 112. Porcentaje de niños que recibieron tratamiento con montelukast en ambos grupos

### 4.5. Análisis de factores de riesgo de bronquiolitis, ingreso por bronquiolitis y desarrollo de sibilancias

#### 4.5.1. Factores de riesgo de bronquiolitis

Se analizaron los posibles factores de riesgo asociados a presentar bronquiolitis (tanto ambulatoria como la que precisó hospitalización) durante el seguimiento ambulatorio del grupo de prematuros y el grupo de niños nacidos a término, en sus primeros 18 meses de vida. En el análisis univariado, se observó mayor frecuencia de bronquiolitis en caso de prematuridad, en caso de tener hermanos, tener hermanos con asma y/o atopia y en caso de exposición al humo de tabaco en domicilio, como se expone a continuación (tabla 23).

El grupo de niños prematuros, presentó bronquiolitis en sus primeros 18 meses de vida con una frecuencia 3 veces mayor que los nacidos a término (59,4% (120/202) vs 31,2% (103/330),  $< 0,0001$  (Fig. 113)

## RESULTADOS

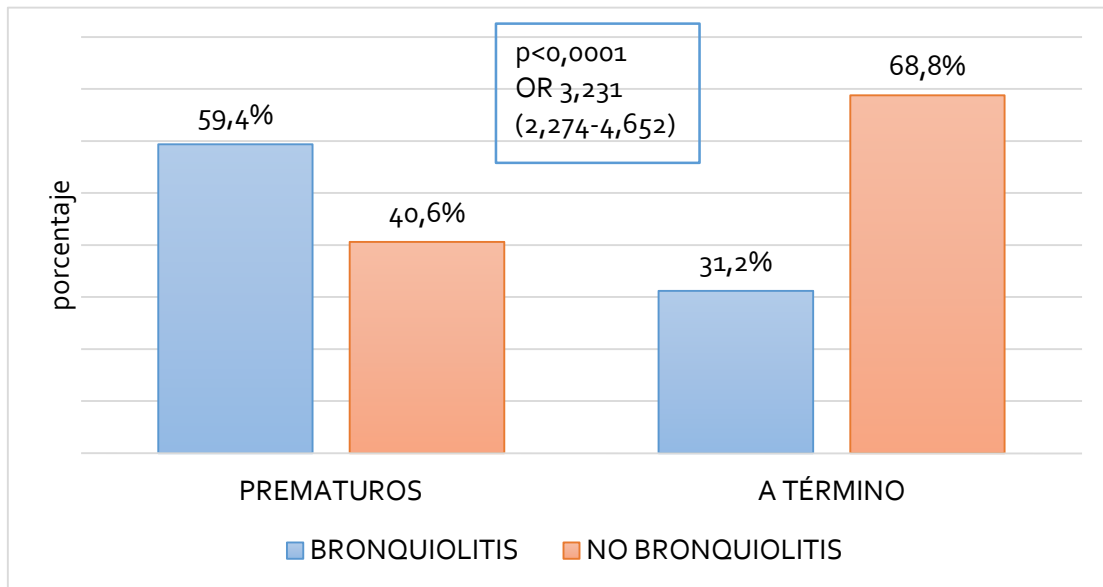


Figura 113. Asociación de prematuridad al desarrollo de bronquiolitis

En los niños que tenían hermanos, la bronquiolitis fue significativamente más frecuente (55,7%, 127/228) que en aquellos niños que no tenían hermanos (31,9%, 97/304),  $p < 0,0001$  (Fig. 114).

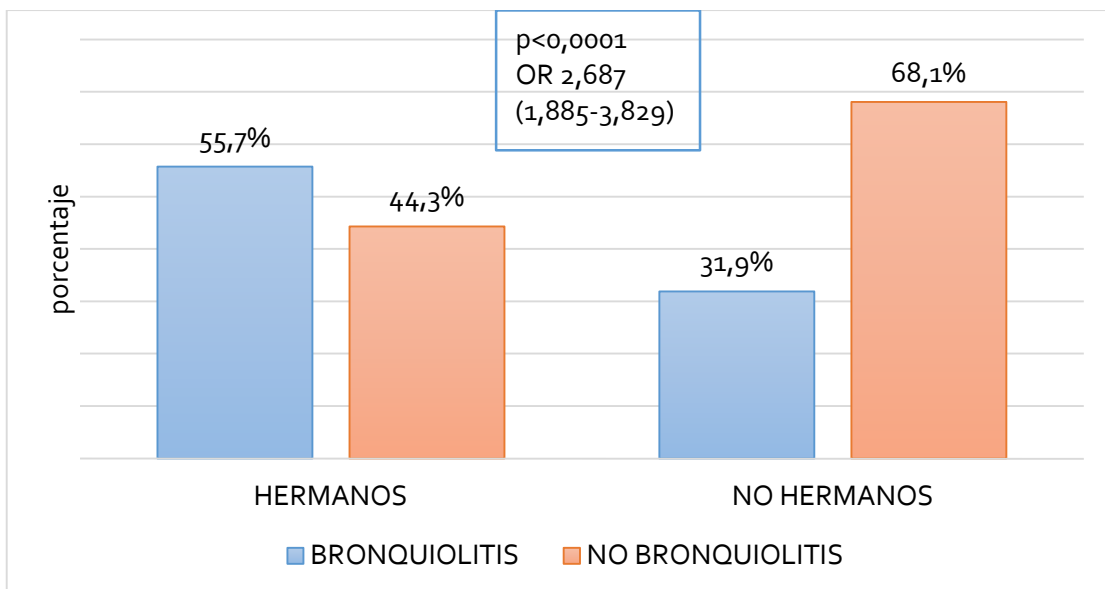


Figura 114. Asociación de tener o no hermanos al desarrollo de bronquiolitis

El 65,6% (40/61) de los niños que tenían hermanos con asma y/o atopia, presentaron bronquiolitis, frente al 39,1% (184/470) de los niños sin hermanos con asma y/o atopia,  $p = 0,0001$  (Fig. 115).

## RESULTADOS

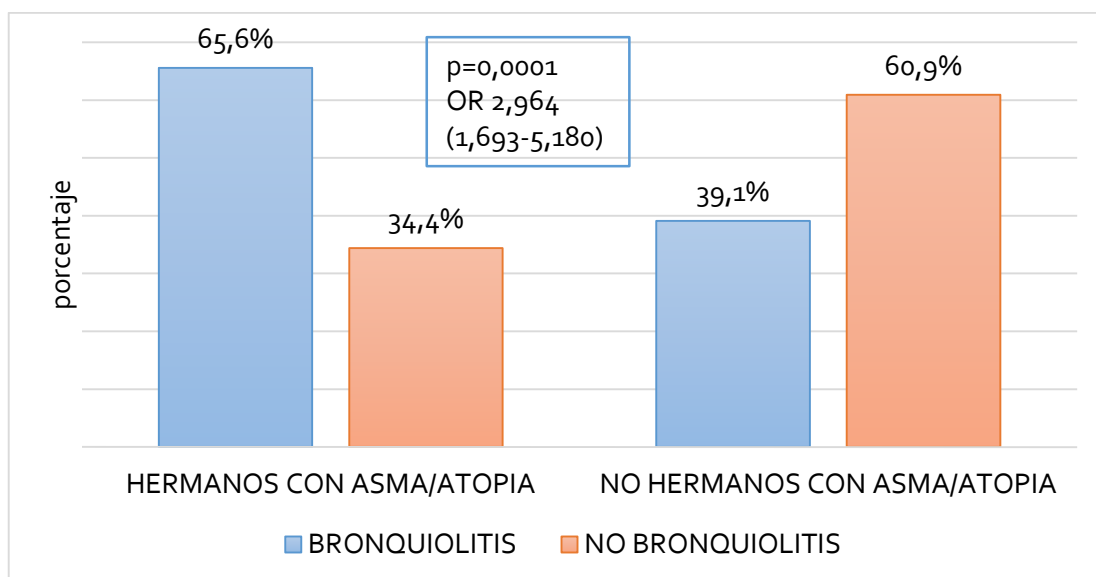


Figura 115. Asociación de tener o no hermanos con asma/atopia al desarrollo de bronquiolitis

En el grupo de niños expuestos a tabaquismo pasivo, el 49% (74/150) presentó bronquiolitis, mientras en el grupo de niños no expuestos, el 39% (120/308) tuvo bronquiolitis,  $p=0,04$  (Fig. 116).

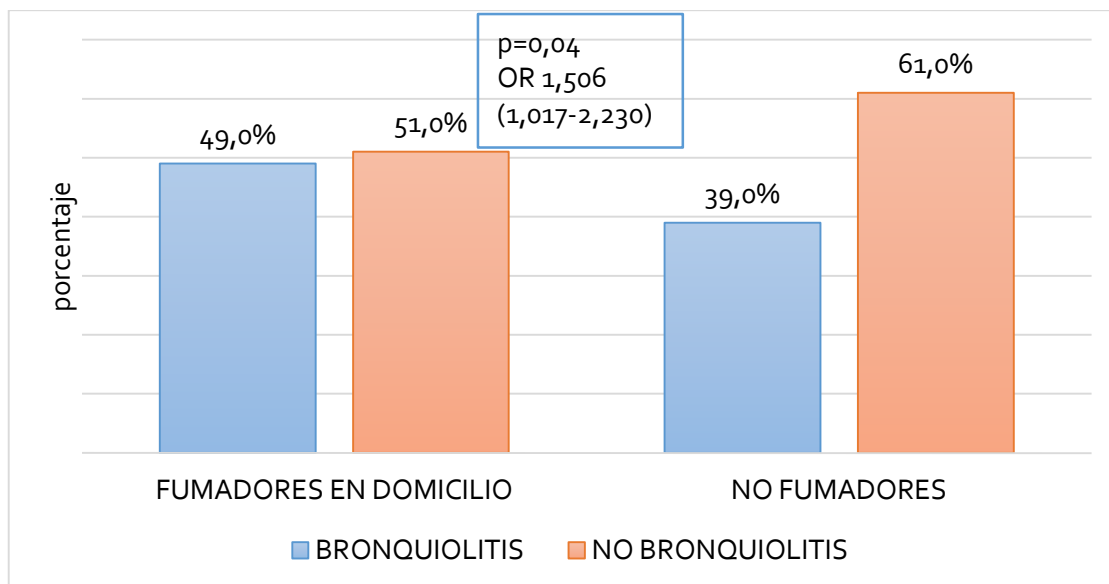


Figura 116. Asociación de tabaquismo pasivo con desarrollo de bronquiolitis



## RESULTADOS

	OR CRUDA (IC 95%)	p
Prematuridad	3,179 (2,21-4,578)	<0,0001
Tener hermanos	2,687 (1,885-3,829)	<0,0001
Hermanos con asma/atopia	2,964 (1,693-5,180)	0,0001
Exposición a humo de tabaco	1,506 (1,017-2,230)	0,04

Tabla 23. Factores asociados de forma estadísticamente significativa con presentar bronquiolitis en prematuros y niños a término (análisis univariado)

En el análisis de otros posibles factores de riesgo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de niños que presentó bronquiolitis y el grupo de niños que no la presentó (tabla 24).

	BRONQUIOLITIS N=224	NO BRONQUIOLITIS N=308	p
Sexo (varón)	134/224 (59,8%)	164/308 (53,2%)	0,131
Asma/atopia en la madre	45/224 (20,1%)	64/308 (20,8%)	0,845
Asma/atopia en el padre	44/224 (19,6%)	70/308 (22,7%)	0,392

Tabla 24. Comparación entre niños que presentaron bronquiolitis y los que no la presentaron

Finalmente, para evaluar de forma independiente la asociación de las variables que en el análisis univariado se asociaron con una  $p < 0,1$  con presentar bronquiolitis,

## RESULTADOS

éstas se introdujeron en un modelo de regresión logística incluyendo en el mismo: prematuridad, tener hermanos, hermanos con asma y/o atopia y tabaquismo pasivo.

La prematuridad y el tener hermanos con asma y/o atopia, mantuvieron asociación significativa como factores de riesgo independientes de presentar bronquiolitis. El tabaquismo pasivo y tener hermanos, mostraron mayor tendencia a presentar bronquiolitis, acercándose a la significación estadística (Fig. 25)

	OR AJUSTADA (IC 95%)	p (para OR ajustada)
Prematuridad	2,204 (1,233-3,941)	<b>0,008</b>
Hermanos con asma/atopia	2,444 (1,225-4,876)	<b>0,011</b>
Tener hermanos	1,738 (0,962-3,138)	0,06
Exposición a humo de tabaco	1,652 (0,985-2,772)	0,05

Tabla 25. Factores de riesgo asociados de forma estadísticamente significativa a bronquiolitis (análisis multivariable)

### 4.5.2. Factores de riesgo de ingreso por bronquiolitis

Se analizaron los posibles factores de riesgo asociados a precisar hospitalización por bronquiolitis durante el seguimiento ambulatorio del grupo de prematuros y el grupo de niños nacidos a término, en sus primeros 18 meses de vida. En el análisis univariado, se observó mayor frecuencia de ingreso por bronquiolitis en caso de prematuridad, en caso de tener hermanos, tener hermanos con asma y/o atopia y en caso de exposición al humo de tabaco en domicilio, como se expone a continuación (tabla xx).

El grupo de niños prematuros, precisó ingreso por bronquiolitis en sus primeros 18 meses de vida con una frecuencia 4 veces mayor que los nacidos a término (22,3% (45/202) vs 6,6% (22/330), <0,0001 (Fig. 117).

## RESULTADOS

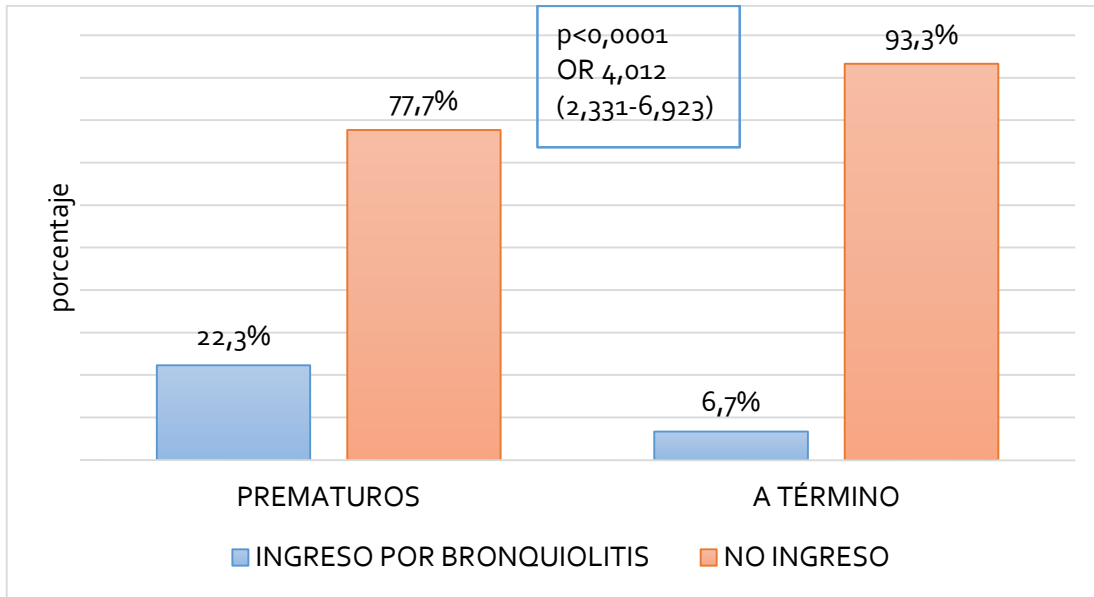


Figura 117. Asociación de la prematuridad a precisar ingreso por bronquiolitis

En los niños que tenían hermanos, el ingreso por bronquiolitis fue significativamente más frecuente (20,2%, 46/228) que en aquellos niños que no tenían hermanos (6,9%, 21/304),  $p < 0,0001$  (Fig. 118).

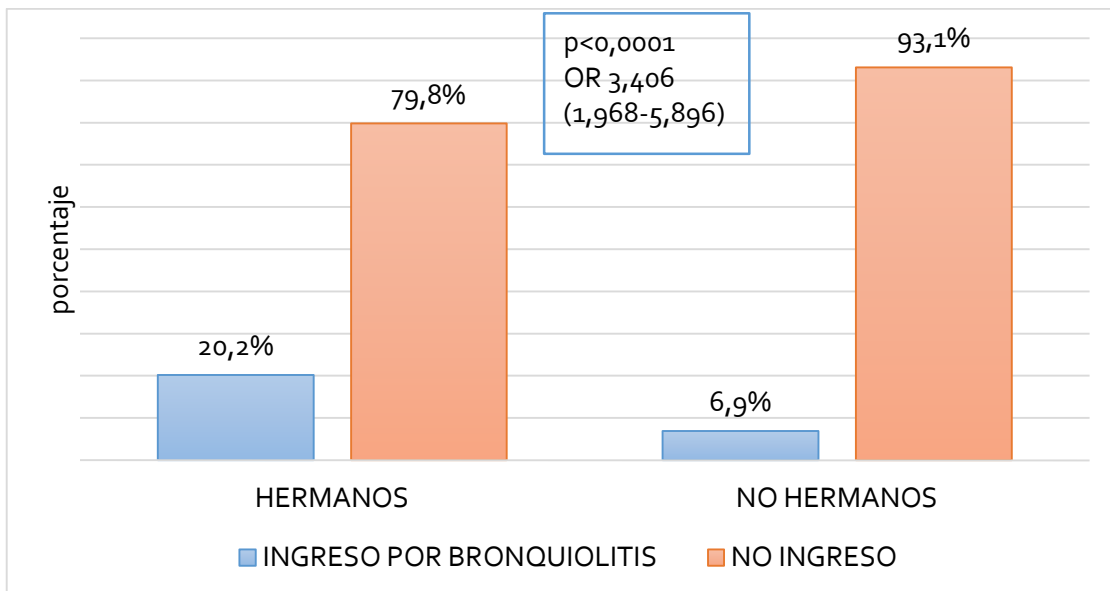


Figura 118. Asociación de tener o no hermanos a precisar ingreso por bronquiolitis

## RESULTADOS

El 26,2% (16/61) de los niños que tenían hermanos con asma, precisaron ingreso por bronquiolitis, frente al 10,8% (51/471) de los niños sin hermanos con asma,  $p=0,0006$  (Fig. 119).

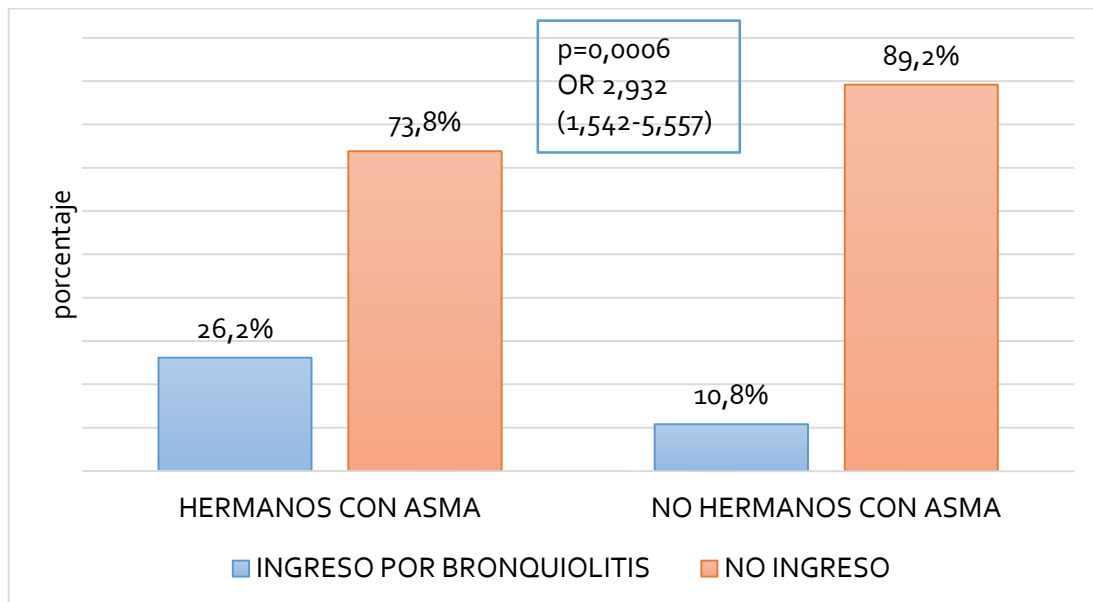


Figura 119. Asociación de tener o no hermanos con asma/atopia a precisar ingreso por bronquiolitis

En el grupo de niños expuestos a tabaquismo pasivo, el 22,5% (34/151) precisó ingreso por bronquiolitis, a diferencia del 10,1% (31/308) en el grupo de niños no expuestos,  $p<0,0001$  (Fig. 120).

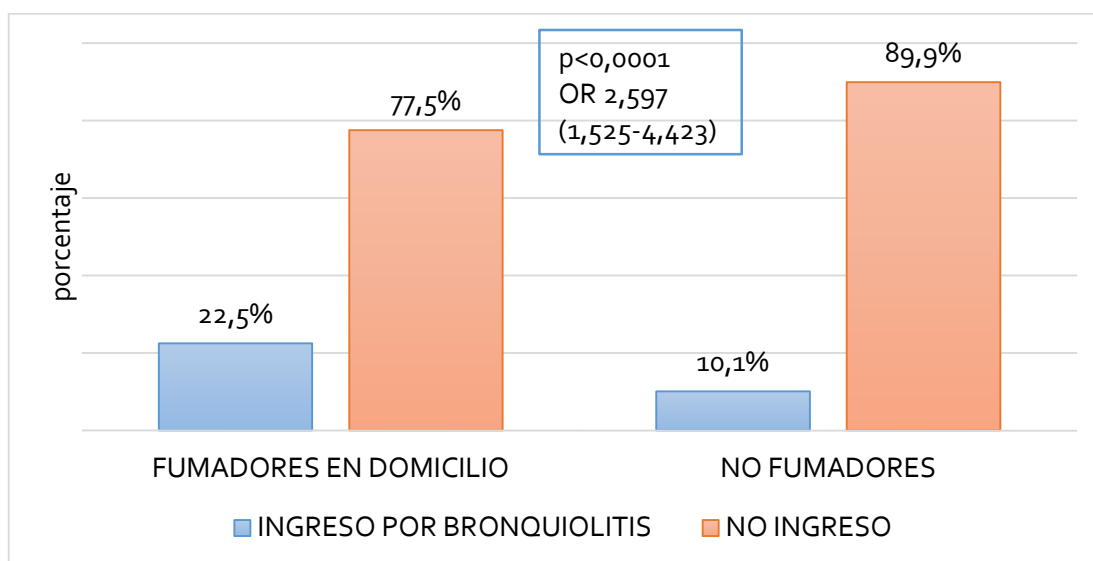


Figura 120. Asociación de tabaquismo pasivo con ingreso por bronquiolitis

## RESULTADOS

	OR CRUDA (IC 95%)	p
Prematuridad	4,012 (2,331-6,923)	<0,0001
Tener hermanos	3,406 (1,968-5,896)	<0,0001
Hermanos con asma	2,932 (1,542-5,557)	0,0006
Exposición a humo de tabaco	2,597 (1,525-4,423)	<0,0001

Tabla 26. Factores asociados de forma estadísticamente significativa con precisar ingreso por bronquiolitis en prematuros y niños a término (análisis univariado)

En el análisis de otros posibles factores de riesgo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de niños que precisó ingreso por bronquiolitis y el grupo de niños que no precisó ingreso (tabla 27).

	INGRESO BRONQUIOLITIS N=67	NO INGRESO N=465	p
Sexo (varón)	36/67 (56,7%)	260/465 (55,9%)	0,902
Asma/atopia en la madre	17/67 (25,4%)	92/465 (44,1%)	0,289
Asma/atopia en el padre	11/67 (16,4%)	114/465 (24,5%)	0,143

Tabla 27. Comparación entre niños que ingresaron por bronquiolitis y los que no ingresaron

Finalmente, para evaluar de forma independiente la asociación de las variables que en el análisis univariado se asociaron con una  $p < 0,1$  con precisar ingreso por bronquiolitis, éstas se introdujeron en un modelo de regresión logística incluyendo

## RESULTADOS

en el mismo: prematuridad, tener hermanos, hermanos con asma y tabaquismo pasivo.

La prematuridad, el tener hermanos con asma y la exposición a humo de tabaco en domicilio, mantuvieron asociación significativa como factores de riesgo independientes de precisar ingreso por bronquiolitis. Sin embargo, el tener hermanos, no se asoció de manera independiente como factor de riesgo de ingresar por bronquiolitis (Fig. 28).

	OR AJUSTADA (IC 95%)	p (para OR ajustada)
Prematuridad	7,528 (1,914-29,601)	0,004
Hermanos con asma	2,707 (1,206-6,074)	0,016
Exposición a humo de tabaco	3,400 (1,757-6,583)	<0,0001
Tener hermanos	1,065 (0,468-2,425)	0,881 comprobar al cambiar n

Tabla 28. Factores de riesgo asociados de forma estadísticamente significativa a ingreso por bronquiolitis (análisis multivariable)

### 4.5.2. Factores de riesgo de sibilancias recurrentes

Se analizaron los posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de sibilancias recurrentes durante el seguimiento ambulatorio del grupo de prematuros y el grupo de niños nacidos a término, en sus primeros 18 meses de vida. En el análisis univariado, se observó mayor frecuencia de sibilancias recurrentes en caso de prematuridad, en caso de tener hermanos y en caso de haber ingresado por bronquiolitis (tabla 29).

El grupo de niños prematuros, presentó sibilancias recurrentes en el 28,7% (58/202), a diferencia del 21%(69/330) en el caso de los nacidos a término,  $p=0,04$  (Fig. 121).

## RESULTADOS

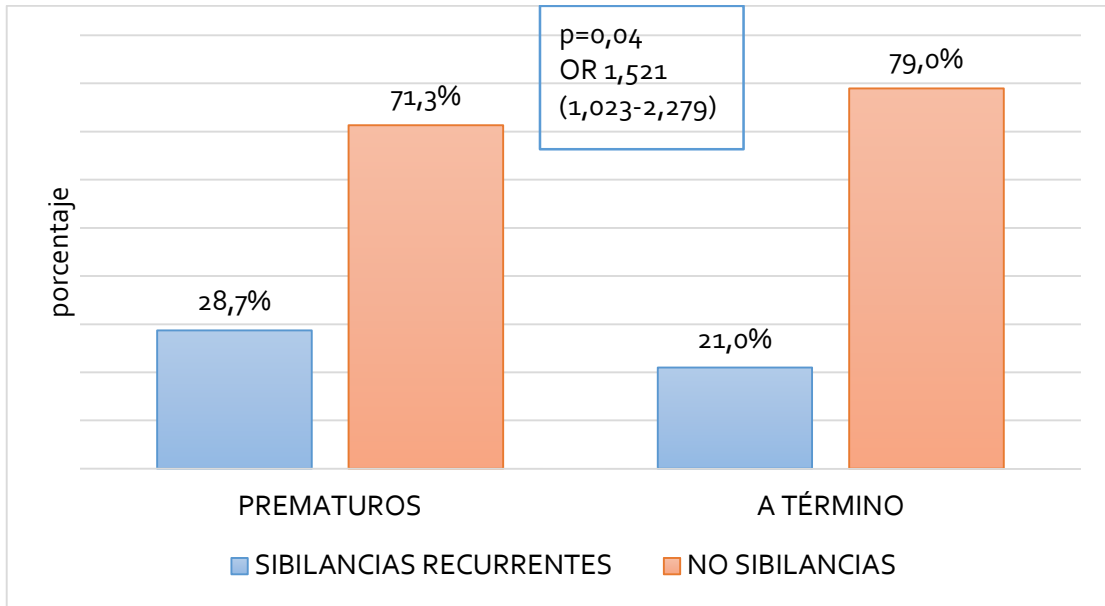


Figura 121. Asociación de la prematuridad al desarrollo de sibilancias recurrentes

En los niños que tenían hermanos, las sibilancias recurrentes fueron significativamente más frecuentes (32,5%, 74/228) que en aquellos niños que no tenían hermanos (17,4%, 53/304),  $p=0,001$  (Fig. 122).

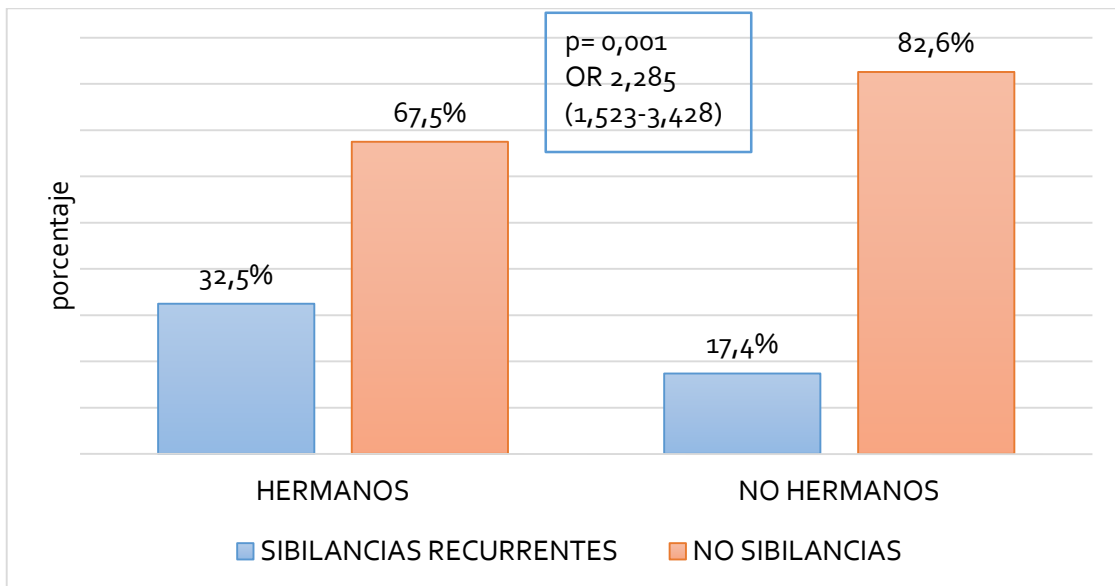


Figura 122. Asociación de tener o no hermanos a presentar sibilancias recurrentes

## RESULTADOS

Los niños que ingresaron por bronquiolitis, presentaron posteriormente sibilancias recurrentes con una frecuencia 6 veces mayor que los niños que no ingresaron por bronquiolitis (59,7%, 40/67 vs 18,7%, 87/465),  $p < 0,0001$  (Fig. 123).

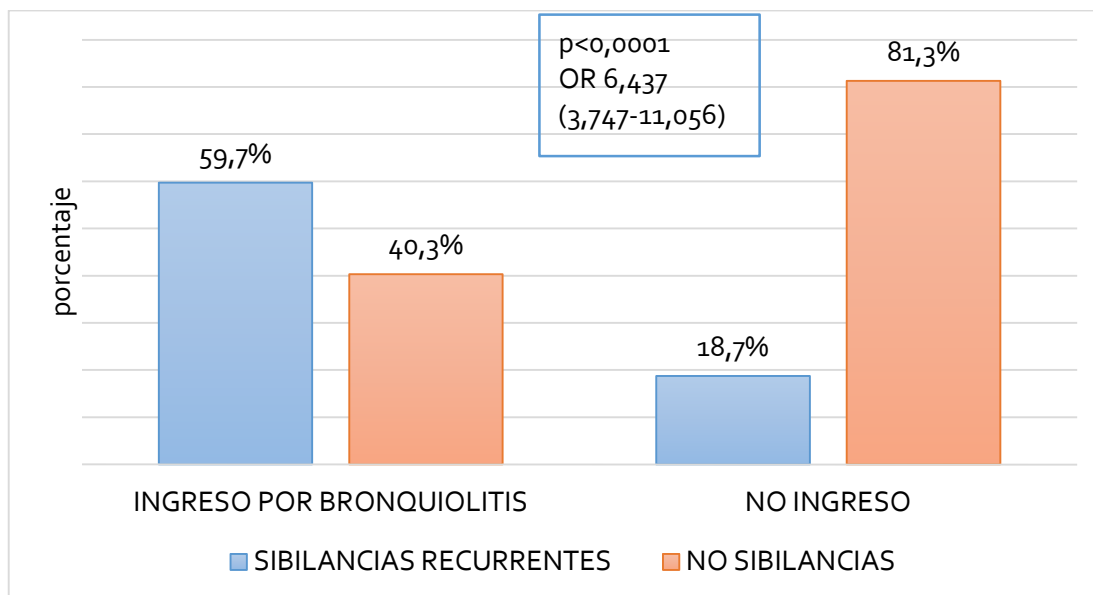


Figura 123. Asociación de ingreso por bronquiolitis con el desarrollo de sibilancias recurrentes

	OR CRUDA (IC 95%)	p
Prematuridad	3,092 (1,799-5,315)	<0,0001
Tener hermanos	2,665 (1,501-4,729)	0,001
Ingreso por bronquiolitis	6,437 (3,747-11,056)	<0,0001

Tabla 29. Factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de sibilancias recurrentes en prematuros y niños a término (análisis univariado)



## RESULTADOS

En el análisis de otros posibles factores de riesgo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de niños que desarrolló sibilancias recurrentes y el grupo de niños que no lo hizo (tabla 30).

	SIBILANCIAS RECURRENTE N=127	NO SIBILANCIAS N=405	p
Sexo (varón)	75/127 (59,1%)	224/405 (55,3%)	0,422
Asma/atopia en la madre	21/127 (16,5%)	87/405 (21,5%)	0,226
Asma/atopia en el padre	24/127 (18,9%)	101/405 (24,9%)	0,161
Asma/atopia en los hermanos	7/127 (5,5%)	14/405 (3,5%)	0,299
Exposición a humo de tabaco (si)	40/106 (37,7%)	110/353 (31,1%)	0,206

Tabla 30. Comparación entre niños que presentaron sibilancias recurrentes y los que no las presentaron

Por último, para evaluar de forma independiente la asociación de las variables que en el análisis univariado se asociaron con una  $p < 0,1$  con presentar sibilancias recurrentes, éstas se introdujeron en un modelo de regresión logística incluyendo en el mismo: prematuridad, tener hermanos y haber ingresado por bronquiolitis.

El tener hermanos y haber ingresado por bronquiolitis, mantuvieron asociación significativa como factores de riesgo independientes de sibilancias recurrentes. Sin embargo, la prematuridad no se asoció de manera independiente como factor de riesgo de sibilancias recurrentes (tabla 31).

## RESULTADOS

	OR AJUSTADA (IC 95%)	p (para OR ajustada)
Tener hermanos	1,824 (1,188-2,800)	<b>0,006</b>
Ingreso por bronquiolitis	5,573 (3,210-9,676)	<b>&lt;0,0001</b>
Prematuridad	1,024 (0,653-1,608)	0,917

Tabla 31. Factores de riesgo asociados de forma estadísticamente significativa a sibilancias recurrentes (análisis multivariable)

## RESULTADOS

## V.DISCUSIÓN

### V. DISCUSIÓN

La prematuridad constituye uno de los problemas más importantes a nivel mundial. En los países desarrollados ha aumentado su incidencia por el elevado número de técnicas de reproducción asistida que se emplean y por la edad materna cada vez mayor. En los países en desarrollo supone igualmente un problema debido a la falta de adecuados cuidados perinatales. Dentro de los prematuros, los más numerosos son los moderados (32 a 33 semanas) y los tardíos (34 a 36 semanas), que constituyen conjuntamente en torno al 84% del total de los prematuros<sup>7</sup>.

En la última década, se han realizado numerosos estudios, en los que se refleja mayor morbi-mortalidad respiratoria en este grupo de prematuros en comparación con los nacidos a término. Se debe, en parte, a la interrupción del desarrollo pulmonar<sup>15</sup>, que favorece el desarrollo de enfermedades respiratorias, especialmente infecciones de origen vírico<sup>25</sup>. Por otro lado, las infecciones respiratorias víricas son la principal causa de consulta y de ingreso hospitalario en los primeros 2 años de vida en todos los niños, independientemente de su edad gestacional al nacimiento<sup>29,39</sup>.

El objetivo de esta tesis doctoral ha sido describir la morbilidad respiratoria debida a infecciones virales en los recién nacidos pretérmino moderados y tardíos durante sus primeros 18 meses de vida, con especial atención en los episodios de hospitalización. Además, se ha comparado la población de pretérminos con un grupo control de recién nacidos sanos, que se han evaluado igualmente de forma prospectiva, valorando sus infecciones respiratorias, las características de los episodios que han requerido hospitalización y el desarrollo de episodios de sibilancias durante el seguimiento ambulatorio de ambas poblaciones.

La discusión de los resultados, se hará en base a los siguientes puntos:

1. Características epidemiológicas de la cohorte de recién nacidos prematuros moderados y tardíos
2. Análisis de factores de riesgo de presentar bronquiolitis (tanto ambulatoria como la que precisa hospitalización) en la cohorte de prematuros moderados y tardíos

## DISCUSIÓN

3. Análisis de factores de riesgo de desarrollar sibilancias ocasionales y recurrentes en la cohorte de prematuros moderados y tardíos
4. Comparación de los episodios de hospitalización por infecciones respiratorias entre el grupo de prematuros moderados y tardíos y los niños nacidos a término en el mismo periodo
5. Desarrollo de bronquiolitis y sibilancias durante el seguimiento ambulatorio en la cohorte de prematuros moderados y tardíos comparado con un subgrupo de niños a término nacidos en el mismo periodo

### **1. Características epidemiológicas de la cohorte de prematuros moderados y tardíos**

El grupo de prematuros moderados y tardíos incluidos en la cohorte, constituye el 7,27% del total de los recién nacidos durante el periodo de estudio (enero de 2013 a diciembre de 2014); cifra similar a la registrada en el EURO-PERISTAT del 2010, en la que se recoge la estadística de datos perinatales de todos los países europeos. En 2010 en España, refiere que el 6,9% de los recién nacidos vivos, son prematuros moderados y tardíos<sup>174</sup>. Estos datos son muy similares a los registrados en países como Alemania, Austria o Bélgica (7%) y algo superiores a los de Francia (5,8%) y Reino Unido (5,9%). Así mismo, son cifras similares a las publicadas por otros hospitales españoles<sup>3</sup>.

En nuestra serie, existe predominio de varones (60,9%), como en la mayoría de publicaciones sobre este grupo de prematuros, donde hacen referencia a porcentajes de varones en torno al 56,6%<sup>29,175</sup>. Por otra parte, es una cifra superior a la que presenta el total de recién nacidos, donde los varones suponen en la misma época (2013 y 2014) el 51,4%<sup>176</sup>, lo cual podría ser debido a que se trata de una serie relativamente pequeña.

La tasa de cesáreas en nuestra serie de prematuros se sitúa en torno al 40,6%, similar a lo publicado en JAMA en 2010<sup>15</sup>, con una tasa del 38,3%. Sin embargo, es inferior a lo publicado en otras series internacionales, donde oscilan entre 58,7%<sup>175</sup> y 75%<sup>177</sup>. También es inferior a la tasa de cesáreas en España entre las 32-36 semanas,

## DISCUSIÓN

que está en torno al 46,6%<sup>176</sup> según los datos del Instituto Nacional de Estadística y al estudio de Demestre et al sobre prematuros tardíos, donde describen un 50,3% de cesáreas en este grupo<sup>3</sup>. Esto puede deberse a la política de reducción de la tasa de cesáreas llevada a cabo en nuestro centro. El porcentaje de embarazos gemelares observado en nuestro estudio es del 23%, inferior al publicado en series similares españolas, donde oscila entre el 29%<sup>3</sup> y el 44.9%<sup>175</sup>, probablemente debido al tamaño menor de nuestra muestra.

El 23,8% de los niños recibió corticoides antenatales para optimizar la maduración pulmonar, similar a lo publicado por Gázquez en 2010, donde los recibieron el 29,6% de los prematuros en estudio<sup>22</sup>. En cualquier caso, es muy probable que esta cifra se incremente en los próximos años, debido a las nuevas guías de las sociedades de Neonatología<sup>178</sup> y Obstetricia. Tras la publicación en 2016 del estudio de Gyamfi-Bannerman et al, <sup>se</sup> recomienda la maduración pulmonar hasta las 34+6 semanas con un nivel de evidencia A1, y hasta las 36 semanas completas, con nivel de evidencia C2<sup>179</sup>.

El 30,8% de los prematuros estudiados, presentaron taquipnea transitoria al nacimiento y el 3% enfermedad de membrana hialina. En la revisión sistemática de Teune (2011) sobre morbilidad severa en los prematuros tardíos, refieren un riesgo relativo de 7,5 (5,0-11,2) de presentar taquipnea transitoria y de 17,3 (9,8-30,6) de presentar síndrome de distrés respiratorio o enfermedad de membrana hialina frente a los nacidos a término<sup>180</sup>. Así mismo, en la revisión publicada en 2010 por The Consortium on Safe Labour, se observó distrés respiratorio/taquipnea transitoria en el 10,5%/6,4% de los nacidos a las 34 semanas, 6%/4,6% a las 35 semanas y 2,8%/2,5% a las 36 semanas<sup>15</sup>. Estas diferencias respecto a nuestros datos, se deben probablemente a los diferentes criterios a la hora de definir el síndrome de distrés respiratorio neonatal y al tamaño de la muestra, muy superior en el caso de la revisión publicada en JAMA (19.334 prematuros tardíos).

La edad media de las madres en nuestro estudio, fue de 33,1 ( $\pm 5,35$ ) años, ligeramente superior a otros estudios, donde es de 27,8 (6,5) años<sup>15</sup>. Esto podría ser debido a que nuestro país ocupa el 2º puesto en gestantes de edad avanzada, con un 29,5% de madres con edad superior a 35 años, sólo por detrás de Italia, con el 34,7%<sup>174</sup>.

## DISCUSIÓN

Los antecedentes maternos de atopia (13,9%) son similares a los descritos en mujeres en edad fértil en España (entre el 10% y el 28,8% según la región estudiada), mientras que, en el caso de los padres, la incidencia de atopia en nuestra cohorte, es inferior a lo descrito en varones en diferentes regiones españolas (entre 24,6% y 39,6%)<sup>181</sup>. Respecto a los antecedentes maternos y paternos de asma, la prevalencia es inferior en nuestro estudio (2% en madres y 3% en padres) que la descrita en adultos en España, que está en torno al 7%<sup>182</sup>. Aunque no tenemos una explicación clara, podría deberse a que, al tratarse de una encuesta centrada en los recién nacidos, los padres hayan minimizado sus propias patologías, refiriendo solo aquellos procesos presentes en el momento de la entrevista. La prevalencia de asma en los hermanos (8,9%), es similar a la prevalencia en España entre los niños de 6 a 14 años publicada en el estudio ISAAC<sup>183,184</sup>.

En el 32% de los casos, al menos uno de los padres es fumador, siendo el 19% en el caso de las madres. Dominguez et al, publicaron en un estudio prospectivo de más de 1.000 niños españoles, una tasa del 31% de padres fumadores y de 19% de madres fumadoras<sup>185</sup>.

Durante el seguimiento, se analizó la tasa de lactancia materna, siendo del 80,7% el primer mes (43% de manera exclusiva) y del 44% a los 6 meses (22% de manera exclusiva). A los 12 meses, el 17% de los niños en estudio, continuaba con lactancia materna junto con alimentación complementaria. En el estudio publicado en el año 2.000 por García Vera, sobre tasas de lactancia materna en 18 provincias españolas, se describe que el 84,2% de los niños recibe lactancia materna el primer mes, muy similar a los niños de nuestro estudio<sup>186</sup>. A los 6 meses, se objetiva una tasa de del 24,8% y del 7,2% a los 12 meses. Esta diferencia respecto a mayor tasa de lactancia materna a los 6 y 12 meses en nuestros niños prematuros frente a lo publicado, puede deberse a varios factores. Con frecuencia es más difícil conseguir una lactancia exitosa debido a la incoordinación en la succión-deglución por la menor edad gestacional. Por ello durante el ingreso tras el nacimiento, se realiza un esfuerzo muy importante por parte de todo el personal sanitario implicado tanto en la técnica de alimentación, como en el seguimiento ambulatorio, con controles de peso más frecuentes.



## DISCUSIÓN

Respecto a la asistencia a guardería, el 34,3% de los niños del estudio, acudió en sus primeros 18 meses de vida, cifra muy similar a la publicada por el Eurostat, que refiere que el 39% de los niños menores de 3 años en España acuden a guardería<sup>187</sup>. Ésto nos coloca por encima de la media de la Unión Europea (25%) y se debe fundamentalmente a la estructura social actual, con bajas maternales que en muchos casos obligan a la asistencia a guardería antes de los 6 meses, con el consiguiente riesgo de presentar infecciones, sobre todo cuando se trata de niños con antecedentes de prematuridad.

Respecto a la morbilidad respiratoria, el 59,4% de los prematuros en estudio, presentó bronquiolitis en sus primeros 18 meses de vida, a una edad media de 7,17 meses. En el estudio SAREPREM, donde se estudia a más de 900 prematuros moderados y tardíos españoles, publicado en 2016 la incidencia descrita de bronquiolitis es menor (47,7 %) <sup>175</sup>. Esta diferencia puede deberse a que el seguimiento que hacen es durante los primeros 12 meses de vida y fundamentalmente a que la población que estudian como prematuros moderados y tardíos, excluye a los nacidos desde las 35+1 a las 36+6 semanas, que son los prematuros más numerosos en este grupo.

Por otro lado, el 22,2% de los niños incluidos en el estudio, precisaron ingreso por bronquiolitis. Esta cifra es superior a la de otros estudios similares, dado que la mayoría se refieren exclusivamente a ingresos por VRS, como el publicado por Lanari et al en 2015, en el que sólo analizan los ingresos por este virus en los primeros 12 meses<sup>177</sup>. Además, nuevamente hay pocos estudios que incluyan a los nacidos en la semana 35 y 36 y muchos acortan el periodo de estudio a los primeros 12 meses<sup>175</sup>.

Entre los prematuros que presentaron bronquiolitis, el 5,8% precisó ingreso en UCIP. En la revisión publicada en 2016 por Ramos-Fernández sobre la epidemiología de la bronquiolitis en España entre 2010 a 2015, describe que un 8,5% de los niños, tanto a término como pretérminos, precisan ingreso en Cuidados Intensivos<sup>188</sup>.

Respecto al desarrollo de sibilancias tras un episodio de bronquiolitis, a lo largo del seguimiento, el 36,6% de los prematuros en estudio presentó al menos un episodio de sibilancias y el 29,2% presentó sibilancias recurrentes en sus primeros 18 meses de vida. Estas cifras son algo superiores a lo publicado por Aranda et al en 2016, dentro del estudio EISL (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes,

## DISCUSIÓN

fase 3), en el que describen una prevalencia durante el primer año de vida de sibilancias ocasionales (menos de 3 episodios) del 23% y de sibilancias recurrentes del 21,6%<sup>189</sup>. Dichas diferencias pueden ser debidas a que incluyen tanto a niños prematuros como nacidos a término. En el estudio SAREPREM, se describe también una menor prevalencia de sibilancias recurrentes, del 18,8%<sup>175</sup>. Como se ha referido anteriormente, puede deberse a las diferencias en la población estudiada (no incluidos los 35 y 36 semanas) y al periodo de estudio inferior (12 meses).

### **2. Análisis de factores de riesgo de presentar bronquiolitis (tanto ambulatoria como la que precisa hospitalización) en la cohorte de prematuros moderados y tardíos**

En los últimos años, se han descrito en múltiples estudios internacionales, los diversos factores de riesgo asociados con presentar bronquiolitis, dado que, al ser el principal motivo de ingreso en el primer año de vida, tiene un importante impacto sociosanitario a nivel mundial. La mayoría se centran en bronquiolitis severas (aquellas que precisan hospitalización) y casi todas las publicaciones se basan en bronquiolitis causadas por VRS. Entre los factores de riesgo descritos, se encuentran la presencia de comorbilidades (prematuridad, cardiopatía, enfermedad pulmonar crónica, etc.), la asistencia a guardería, tener hermanos en edad escolar, la exposición a humo de tabaco y los antecedentes de asma/atopia en la familia, entre otros <sup>47, 175, 189, 190</sup>.

En nuestro estudio, dentro del grupo de prematuros moderados y tardíos, encontramos como factores de riesgo de tener bronquiolitis el tener hermanos, tener hermanos con asma y/o atopia y acudir a guardería, fundamentalmente en los primeros 6 meses de vida. El tener hermanos y acudir a guardería a cualquier edad (en sus primeros 18 meses), se mantuvieron como factores de riesgo independientes en el estudio multivariable y se observó que duplican el riesgo de presentar bronquiolitis. En el estudio de Pérez-Yarza et al, describen estos mismos factores de riesgo, como asociados de manera independiente a la bronquiolitis, siendo la guardería en su caso, el factor de riesgo más significativo, con una OR muy similar a la de nuestro estudio (2,30; IC 95% 1,50-3,53)<sup>175</sup>.

## DISCUSIÓN

Cabe destacar, que al agrupar los prematuros en moderados y tardíos, se encuentra una mayor tendencia a presentar bronquiolitis en los niños de mayor edad gestacional (los prematuros tardíos), aunque sin que la diferencia llegue a ser significativa. Creemos que esto puede deberse a que la mayoría de los prematuros moderados han recibido maduración pulmonar con corticoides y éstos podrían ejercer cierto papel protector. Por otra parte, a diferencia de los prematuros tardíos, los prematuros moderados ingresan siempre al nacimiento, en ocasiones durante varios días, con monitorización y asistencia respiratoria, lo que genera una sensación de mayor fragilidad a la hora del alta domiciliaria. Todo ello, muchas veces conlleva que las medidas higiénicas frente a virus respiratorios se hagan de manera más estricta por parte de las familias, observándose menor exposición al humo de tabaco en caso de los prematuros moderados ( $p < 0,05$ ). Por último, dado que se trata de un tamaño muestral pequeño en el caso de los prematuros moderados, habría que seguir analizando si esta condición se mantiene al aumentar el número de niños.

Así mismo, encontramos que los niños que requieren maniobras de reanimación al nacimiento, en concreto presión positiva intermitente, tienen menos tendencia a presentar bronquiolitis que los que no necesitan reanimación acercándose la diferencia a la significación estadística. No hemos encontrado en la literatura datos similares en estudios previos y desconocemos si realmente puede tener algún factor protector.

Al igual que en el estudio FLIP, no encontramos relación entre los factores perinatales estudiados, como son ser gemelar, nacer por cesárea, tener bajo peso al nacimiento o precisar asistencia respiratoria por síndrome respiratorio neonatal<sup>191</sup>. En el estudio SAREPREM sí describen como factores de riesgo independientes de desarrollar bronquiolitis, la necesidad de ventilación mecánica al nacimiento, así como un menor peso al nacer y edad materna más joven<sup>175</sup>.

Los antecedentes maternos o paternos de asma y/o atopia, no se comportaron en nuestro estudio como factores de riesgo de bronquiolitis.

Respecto al tabaquismo pasivo, hay diversidad de resultados en lo publicado en la literatura. En el estudio de Pérez-Yarza et al, no encuentran relación entre el tabaquismo materno durante la gestación y el posterior desarrollo de bronquiolitis<sup>175</sup>. En nuestro caso, ni el tabaquismo materno gestacional ni la

## DISCUSIÓN

exposición a humo de tabaco en domicilio, se asociaron como factores de riesgo de bronquiolitis.

Por último, sobre el papel protector de la lactancia materna, también hay diversidad de resultados publicados, en ocasiones contradictorios. Carbonell et al, hacen referencia a que la ausencia de lactancia materna en los primeros 2 meses de vida, se comporta como factor de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis<sup>191</sup>. Oddy et al, asocian un papel protector a la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses y de forma no exclusiva en el primer año de vida, frente a las infecciones respiratorias en general<sup>192</sup>. Sin embargo, en otros estudios centrados en prematuros moderados y tardíos, como el PICNIC o el SAREPREM, no se encuentran diferencias entre los niños que reciben lactancia materna y los que no la reciben a la hora de presentar bronquiolitis<sup>56,175</sup>.

Respecto a los factores de riesgo de precisar hospitalización por bronquiolitis, encontramos como factores de riesgo independientes el acudir a guardería en los primeros 6 meses y la exposición a humo de tabaco en domicilio. Respecto a la asistencia a guardería, el riesgo de ingreso es casi 10 veces superior que en los niños que no acuden a guardería (OR 9,748; IC95% 2,156-44,063). En el estudio PICNIC (Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada), estudio multicéntrico y prospectivo sobre prematuros de 33 a 35 semanas de edad gestacional (cerca de 1.800 niños nacidos durante 2 temporadas epidemiológicas de infección VRS), describen así mismo entre los factores de riesgo independientes de ingreso por bronquiolitis acudir a guardería, siendo éste el de mayor significación estadística<sup>56</sup>. Por otro lado, en el estudio de un modelo pronóstico de ingreso por bronquiolitis VRS (RISK study) publicado por Blanken et al, se identifica como factor de riesgo el acudir a guardería (sin concretar edad de inicio), con una OR de 4,7 (IC 95% 1,7-13,1)<sup>41</sup>. En el estudio FLIP-2, multicéntrico realizado en nuestro país, sobre prematuros moderados y tardíos en relación a la bronquiolitis severa por VRS, también encuentran como factor de riesgo independiente el acudir a guardería<sup>47</sup>.

Sobre la exposición a humo de tabaco, en nuestro estudio, aunque no se asoció con presentar más bronquiolitis globalmente, sí multiplicó por 4 el riesgo de precisar hospitalización por bronquiolitis. En el estudio de Wang et al, se observó que el tabaquismo pasivo (en su caso, al menos 2 fumadores en domicilio), es un factor de

## DISCUSIÓN

riesgo independiente de ingreso por bronquiolitis<sup>56</sup>. En el estudio FLIP-2 y en el estudio multicéntrico italiano de Lanari et al, también se describe el tabaquismo, en este caso materno durante la gestación, como factor de riesgo de ingreso por bronquiolitis, con OR 1.61 (IC 95%: 1.16 –2.25) y 2,0 (IC95%: 1,0-2,7) respectivamente<sup>47, 46</sup>. Sin embargo, ni en el estudio RISK ni en el SAREPREM, se describe el tabaquismo pasivo como factor de riesgo de ingreso por bronquiolitis<sup>41,175</sup>.

Aunque no resulta ser un factor protector de manera independiente, se observó una menor tendencia a ingresar por bronquiolitis en caso de haber recibido maduración pulmonar con corticoides. Como previamente se ha comentado, podrían tener un cierto papel protector frente al desarrollo de bronquiolitis. Dadas las recientes publicaciones<sup>179</sup> acerca de llevar a cabo la maduración pulmonar a todos los prematuros (con edad gestacional inferior a 37semanas), si finalmente las diferentes Sociedades Internacionales de Obstetricia y Neonatología se adhieren a ellas, el posible efecto protector a largo plazo de los corticoides, será uno de los temas a investigar en el futuro.

En nuestro estudio, aunque el hecho de tener hermanos constituyó un factor de riesgo para presentar bronquiolitis, no ocurrió lo mismo al analizar las bronquiolitis que precisaron hospitalización. En el estudio SAREPREM tampoco encuentran diferencias respecto a ingreso por bronquiolitis entre los que tienen hermanos y los que no los tienen<sup>175</sup>. Sin embargo, en otros estudios como el RISK, el FLIP-2 y en el estudio de Lanari et al, sí se describe el tener hermanos como factor de riesgo independiente de precisar ingreso por bronquiolitis<sup>41,46,47</sup>. Cabe resaltar, que estos 3 estudios multicéntricos, se centran únicamente en las bronquiolitis originadas por VRS.

No encontramos diferencias al analizar características como el sexo y el peso al nacimiento en relación a precisar ingreso por bronquiolitis. En el estudio de Blanken et al, el ser varón no constituye un factor de riesgo independiente, a diferencia del estudio de Lanari, donde los varones ingresan por bronquiolitis 1,6 veces más que las mujeres<sup>41,46</sup>. En el estudio PICNIC, ser varón es un factor de riesgo independiente, así como el peso al nacimiento inferior a percentil 10 también se considera factor de riesgo<sup>56</sup>.

## DISCUSIÓN

Respecto a los antecedentes familiares de asma y/o atopia, no encontramos asociación con mayor frecuencia de ingreso por bronquiolitis. En el estudio PICNIC, se describe la dermatitis atópica/eccema en familiares de primer grado como un factor protector frente a hospitalización por bronquiolitis VRS, al contrario de lo publicado por Blanken en el RISK study, donde la atopia en un familiar de primer grado constituye un factor de riesgo independiente para ingresar por bronquiolitis VRS<sup>56,41</sup>. En ninguno de estos estudios multicéntricos, se demuestra asociación entre asma familiar y precisar ingreso por bronquiolitis. En el estudio FLIP-2 tampoco se encuentra relación entre antecedentes familiares de asma o atopia e ingreso por bronquiolitis<sup>47</sup>.

### **3. Análisis de factores de riesgo de desarrollar sibilancias ocasionales y recurrentes en la cohorte de prematuros moderados y tardíos**

Respecto a los factores de riesgo de presentar sibilancias ocasionales en los primeros 18 meses de vida, en nuestra serie encontramos mayor prevalencia en los prematuros tardíos en comparación con los prematuros moderados. Estos datos, están en consonancia con lo descrito previamente sobre la mayor tendencia a presentar bronquiolitis en los prematuros tardíos en comparación con los niños de menor edad gestacional. Podría atribuirse tanto al pequeño tamaño muestral en el caso de los prematuros moderados, como al posible efecto protector de los corticoides (más frecuentemente utilizados en este grupo) y a las medidas de prevención más estrictas por parte de los familiares a menor edad gestacional, como la menor exposición al humo de tabaco en este grupo. Sin embargo, esta diferencia del efecto protector de la menor edad gestacional, no se mantiene al analizar los factores de riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes. En el estudio RISK sobre sibilancias recurrentes, tampoco se encuentran diferencias significativas entre los prematuros moderados y tardíos al analizar la prevalencia de sibilancias según la edad gestacional<sup>193</sup>. Es importante recordar que este estudio sólo abarca hasta la semana 35 completa, a diferencia del nuestro, donde se estudiaron los prematuros hasta las 36 +6 semanas.

## DISCUSIÓN

Los niños de nuestro estudio que acudieron a guardería a cualquier edad, tuvieron un riesgo dos veces superior de presentar sibilancias ocasionales frente a los que no acudieron a guardería. Además, este riesgo se multiplicó por 3 en el caso de las sibilancias recurrentes. En el estudio EISL (Estudio Internacional sobre Sibilancias en niños Lactantes), acudir a guardería supone un factor de riesgo independiente de sibilancias recurrentes con una OR 1,60 (1,17-2,17), pero no de sibilancias ocasionales<sup>60,194</sup>. En el estudio RISK, acudir a guardería también supone prácticamente duplicar el riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes<sup>193</sup>.

Por otro lado, el haber precisado hospitalización por bronquiolitis, implica un riesgo 5 veces superior de presentar sibilancias recurrentes en los prematuros estudiados. No se asoció de manera independiente sin embargo con mayor número de sibilancias ocasionales. Dichos resultados están en consonancia con lo publicado por Calvo et al, donde reflejan un riesgo 2 veces superior de sibilancias recurrentes tras haber ingresado por infección respiratoria en el primer año de vida<sup>195</sup>. Así mismo, Blanken et al, reflejan un riesgo casi 3 veces superior de sibilancias recurrentes tras haber ingresado por bronquiolitis<sup>193</sup>.

Respecto a tener hermanos con antecedente de asma, encontramos una tendencia a presentar sibilancias recurrentes con mayor frecuencia, aunque sin llegar a ser significativo. En estudios como el EISL, en el que se estudia la prevalencia de sibilancias en el primer año de vida en más de 900 niños en Cantabria, tanto prematuros como nacidos a término, se describe el antecedente de hermano con asma como factor de riesgo de sibilancias ocasionales, pero no de sibilancias recurrentes<sup>61</sup>.

En nuestra serie de prematuros moderados y tardíos, encontramos predominio de varones (60,9%), sin embargo, no encontramos diferencias en la prevalencia de sibilancias ocasionales ni recurrentes al analizarla por sexos. En el estudio SAREPREM, el sexo masculino no supone un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias, como tampoco ocurre en el EISL de Brasil, publicado por Aranda et al <sup>175, 194</sup>. En otras publicaciones como el estudio de Bercedo-Sanz o el estudio RISK, sí describen el ser varón como factor de riesgo independiente de presentar sibilancias <sup>61, 193</sup>.

## DISCUSIÓN

No encontramos mayor prevalencia de sibilancias en aquellos niños con hermanos frente a los que no tenían hermanos. En el estudio publicado por Escobar et al sobre sibilancias recurrentes en niños con edad gestacional superior a 32 semanas al tercer año de vida, no encuentran relación entre tener hermanos y desarrollar sibilancias<sup>31</sup>. En el estudio SPRING, realizado sobre 125 niños prematuros entre 32 a 35+0 semanas, que precisan ingreso por bronquiolitis VRS positiva en el primer año de vida, se analiza el desarrollo de sibilancias entre los 2 a los 6 años, no se describe como factor de riesgo el tener hermanos<sup>196</sup>. En el estudio EISL de Cantabria sí encuentran asociación entre tener hermanos y presentar sibilancias ocasionales, aunque dicha relación no se mantiene con las sibilancias recurrentes<sup>61</sup>. Por otro lado, en el estudio SAREPREM encuentran asociación entre tener hermanos y desarrollar sibilancias, tanto ocasionales como recurrentes<sup>175</sup>, al igual que en el estudio de Blanken et al<sup>193</sup>.

Al analizar el tabaquismo pasivo en nuestra serie, no encontramos una mayor prevalencia de sibilancias ocasionales ni recurrentes en aquellos niños expuestos a tabaquismo materno en la gestación ni posteriormente al humo de tabaco en domicilio. En el estudio SAREPREM, así como en el SPRING, tampoco encuentran diferencias en el desarrollo de sibilancias al analizar niños expuestos o no a tabaquismo durante la gestación<sup>175,196</sup>. Sin embargo, en otros estudios como el EISL o el RISK, sí describen relación entre el desarrollo de sibilancias recurrentes y dicha exposición<sup>61,193</sup>.

Respecto al posible factor protector de la lactancia materna sobre el desarrollo de sibilancias, no encontramos asociación en nuestro estudio, al igual que ocurre en el estudio SAREPREM o en el estudio RISK entre otros, donde no encuentran menor prevalencia de sibilancias recurrentes en los niños que reciben lactancia materna<sup>175,193</sup>. En el reciente artículo publicado por Verduci et al, en el que estudia más de 1.500 niños nacidos a término, describen que por cada mes de lactancia materna exclusiva, se reduce el riesgo de sibilancias ocasionales en un 11% y de sibilancias recurrentes en un 15%<sup>197</sup>.



### **4. Comparación de los episodios de hospitalización por infecciones respiratorias en el grupo de prematuros moderados y tardíos y en el de niños nacidos a término**

A pesar de que en las últimas dos décadas, se han publicado numerosos estudios sobre las infecciones respiratorias en prematuros, la mayoría de ellos abarcan edades gestacionales entre 33<sup>o</sup>-35<sup>6</sup> semanas o entre 32<sup>o</sup>-35<sup>o</sup> y prácticamente todos los estudios realizados se centran en las infecciones por VRS. En nuestro estudio, incluimos los ingresos por infecciones respiratorias de todos los prematuros moderados (32<sup>o</sup>-33<sup>6</sup>) y tardíos (34<sup>o</sup>-36<sup>6</sup>) y los comparamos con los niños nacidos a término en el mismo periodo de tiempo, que precisaron ingreso por infección respiratoria en sus primeros 18 meses. Así mismo, analizamos los episodios de hospitalización por infecciones respiratorias originadas por un total de 16 virus diferentes.

Al analizar el sexo de ambos grupos al ingreso, no encontramos diferencias significativas. En la literatura, existen diferentes referencias, ya que en algunos estudios como el publicado por Lanari et al, el sexo masculino constituye un factor de riesgo de ingreso por bronquiolitis y en otros como el de Ryan et al, el sexo femenino es el más frecuente en los más de 2800 niños ingresados por infección respiratoria<sup>177, 198</sup>. Ambos estudios recogen exclusivamente episodios de infección por VRS.

La edad media al ingreso fue muy similar en prematuros y en nacidos a término, en torno a los 5 meses de edad y en ambos grupos, más de la mitad de los niños ingresó en los primeros 3 meses. Lanari et al en su estudio multicéntrico sobre ingresos por bronquiolitis en el primer año de vida, refieren que el 75% de los niños ingresa en los primeros 6 meses de vida y el 54% en los primeros 3 meses<sup>177</sup>. En el trabajo publicado por Duarte, sobre niños menores de 12 meses (de cualquier edad gestacional) que precisan ingreso por bronquiolitis, la media de edad es de 3,2 (2,5) meses<sup>199</sup>. Así mismo, en el metanálisis publicado recientemente por Anderson et al sobre episodios de hospitalización por VRS en prematuros moderados y tardíos, reflejan una media de edad al ingreso entre 7 y 11 semanas<sup>200</sup>. Esta menor edad observada, puede deberse a que sólo analizan prematuros hasta 35 semanas y

## DISCUSIÓN

analizan exclusivamente bronquiolitis por VRS. En nuestro estudio, además de la bronquiolitis, se analizan todas las causas de ingreso por infección respiratoria, como episodios de sibilancias y neumonías, lo que podría explicar que encontremos una edad media al ingreso algo superior a otras publicaciones. Otro punto importante son las diferentes definiciones utilizadas en los estudios, ya que algunos consideran bronquiolitis exclusivamente al primer episodio de infección aguda respiratoria acontecida en los primeros 12 meses de vida<sup>36,37,177</sup>, mientras que otros incluyen los primeros 24 meses<sup>38</sup>. Por otro lado, Wishaupt et al, en su estudio sobre infecciones respiratorias en menores de 12 meses, describe una edad media de ingreso de 7,9 meses<sup>201</sup>.

Respecto a la estacionalidad, se observó que el mes de mayor incidencia de ingresos es diciembre, con casi un tercio del total de los ingresos anuales por infecciones respiratorias en ambos grupos. A lo largo del año, los ingresos atribuidos a otros virus respiratorios, se distribuyeron en otoño e invierno, y algunos como metapneumovirus y adenovirus también fueron frecuentes en primavera. Estos datos, son muy similares a las publicaciones sobre infecciones respiratorias del hemisferio Norte, donde la temporada del VRS se extiende de octubre/noviembre a marzo/abril, con picos de máxima incidencia en diciembre<sup>202</sup>. La estacionalidad del resto de los virus, sigue un patrón similar a lo descrito por Calvo et al en su publicación sobre nuevos virus respiratorios en niños ingresados por bronquiolitis<sup>39</sup>.

Al analizar las características clínicas de los episodios de infección respiratoria, encontramos que los niños a término tuvieron mayor tendencia a tener fiebre que los nacidos prematuros, aunque la media de temperatura registrada y la duración fueron similares. Según el virus aislado, los que asocian fiebre con más frecuencia fueron bocavirus y coronavirus, seguidos de influenza y adenovirus. García et al describen también menor frecuencia de fiebre en los niños pretérmino<sup>203</sup>, haciendo referencia a que podría deberse a su inmadurez inmunológica. Wishaupt et al, en su estudio sobre infecciones respiratorias en niños menores de un año, analiza la presencia de fiebre según el virus respiratorio aislado. El 54% de los niños con VRS tienen fiebre, el 50% en caso de adenovirus, 55% en parainfluenza, 60% en bocavirus y 81% en caso de influenza<sup>201</sup>.

## DISCUSIÓN

No encontramos diferencias en la presencia de hipoxia entre los prematuros y los nacidos a término. En ambos grupos, la hipoxia estuvo presente en torno al 53-55% de los pacientes ingresados y la duración es similar, entre 2,5 y 3 días. En el trabajo publicado por Stollar et al, sobre recomendaciones de alta domiciliaria tras episodio de bronquiolitis en niños menores de 1 año (incluyendo prematuros sin comorbilidades), describe que la hipoxia está presente en el 49 % de los menores de 3 meses y en el 19% de los mayores de 3 meses<sup>204</sup>. En el estudio de García et al, comparando episodios de ingreso por bronquiolitis VRS positiva y negativa en menores de 2 años, encuentran que en el caso de ser VRS +, tienen hipoxia el 56,3% y en los no VRS, tienen hipoxia el 46,7%<sup>54</sup>. La duración es muy similar a lo publicado por Calvo et al, donde analizan el número de días de hipoxia según el virus aislado y oscila entre 2,2 días en caso de VRS y 3,2 días en las infecciones por metapneumovirus<sup>39</sup>.

En casi la mitad de los niños ingresados por infección respiratoria, tanto prematuros como niños a término, encontramos infiltrados o atelectasias en la radiografía de tórax. García et al, describen alrededor de 47% de atelectasias o infiltrados en caso de bronquiolitis VRS positivas y 42% en las VRS negativas<sup>54</sup>. En el estudio de García comparando prematuros y niños a término, observan más alteraciones radiológicas en los prematuros, lo que podría deberse a que incluyen también a los menores de 32 semanas<sup>203</sup>.

La cifra media de leucocitos en nuestro estudio se situó entre 11.837 en los prematuros y 14.170 en los nacidos a término. Wishaupt et al, publica cifras similares, aunque lo describe según el virus aislado, objetivando mayor leucocitosis en el caso de las infecciones por bocavirus y adenovirus (13.600 y 12.700 respectivamente) que en el caso de VRS (11.100) y rinovirus (9.400)<sup>201</sup>.

En el caso de los reactantes de fase aguda analizados, los niveles de PCR media alcanzada fue significativamente superior en los niños a término (26 mg/L). En el mismo estudio de Wishaupt, se observan cifras muy similares en las infecciones por VRS, adenovirus y bocavirus (23, 27,3 y 23 mg/L respectivamente) y cifras inferiores en caso de infección por rinovirus (13,8 mg/L) y coronavirus (19 mg/L)<sup>201</sup>.

Respecto al estudio virológico realizado, el virus que se aisló con más frecuencia tanto en prematuros como en nacidos a término fue el VRS seguido de rinovirus,

## DISCUSIÓN

adenovirus y metapneumovirus. En la mayoría de publicaciones sobre infecciones respiratorias en niños menores de 2 años, el VRS es el virus más frecuentemente detectado<sup>39, 44, 202</sup>. Llama la atención la elevada frecuencia de rinovirus en nuestro estudio (35-40%) respecto a otras publicaciones como la de Wishaupt, donde describen un 9% de infecciones por rinovirus<sup>201</sup>. Ésto podría deberse a que es un estudio realizado en Países Bajos y tengan métodos diagnósticos algo diferentes. Por otra parte, nuestras cifras son muy similares a las publicadas por García et al, en el que estudian niños nacidos entre 2004 y 2011 en el mismo hospital que nuestro estudio actual, por lo que parece que la distribución de virus respiratorios se mantiene estable en nuestro medio en los últimos años<sup>203</sup>.

La tasa de coinfección viral en los niños de nuestro estudio fue muy similar a lo publicado por García (29%)<sup>203</sup>, Calvo (28,7%)<sup>39</sup> y por Wishaupt (22,5%)<sup>201</sup> y los virus más frecuentemente asociados son VRS con rinovirus y VRS con adenovirus<sup>201</sup>.

Respecto al tratamiento, en torno al 20% de los niños de nuestro estudio, reciben antibioterapia. En la publicación de García et al, se describe que el 28% de los prematuros y el 29% de los nacidos a término reciben tratamiento antibiótico durante el ingreso por infección respiratoria<sup>203</sup>. Así mismo, en el estudio de Calvo et al, se objetiva que el 11% de los niños con infección por VRS recibe antibiótico, a diferencia del 27% en caso de infección por metapneumovirus<sup>39</sup>.

Observamos una mayor tendencia a precisar oxigenoterapia de alto flujo en los prematuros que en los niños a término. Este dato es todavía difícil de contrastar con la literatura publicada sobre alto flujo y bronquiolitis, ya que es un tratamiento relativamente novedoso y aunque todos los artículos valoran positivamente sobre sus efectos, no hay por el momento estudios randomizados en niños con infecciones respiratorias graves. Teshome et al, en su trabajo publicado en 2013, hace referencia al alto flujo como un tratamiento prometedor y Kneyber también en 2013 se plantea que el alto flujo puede disminuir las tasas de intubación y ventilación mecánica en bronquiolitis graves<sup>205, 206</sup>. Por su parte, Bressan et al, publican una serie de 27 pacientes pediátricos con bronquiolitis en los que aplican alto flujo con resultados positivos como la disminución de la frecuencia respiratoria<sup>207</sup>. Kallappa en 2014 hace referencia a que esta técnica es útil también para la estabilización de los niños con bronquiolitis grave antes de su traslado a UCIP<sup>208</sup>. Sin embargo, en la revisión de la

## DISCUSIÓN

Cochrane Library del 2014, no se recomienda su uso por escasa evidencia debida a la falta de estudios randomizados multicéntricos<sup>209</sup>. Bermúdez et al, en un estudio publicado en 2016, en niños con bronquiolitis en el primer mes de vida, concluyen que el uso de alto flujo disminuye la necesidad de ventilación no invasiva y es un tratamiento seguro que consigue mejoría clínica de neonatos con bronquiolitis<sup>210</sup>. Actualmente, está en marcha un estudio randomizado multicéntrico en Australia, comparando la oxigenoterapia de bajo flujo con la de alto flujo, con el objetivo de poder definir las recomendaciones sobre el uso del alto flujo en niños con bronquiolitis grave<sup>211</sup>.

La duración del ingreso fue similar en prematuros y en nacidos a término, en torno a 4 días. Estos datos son similares a lo publicado por García et al, donde encuentran una media de 4,6 días en prematuros y 4,1 días en niños nacidos a término<sup>203</sup>. Por su parte, Wishaupt describe la duración media según el virus aislado y encuentra la menor duración en caso de ingreso por adenovirus (2,9 días) y la más larga en las infecciones por VRS (4,4 días)<sup>201</sup>.

Respecto a la necesidad de traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, encontramos que los prematuros ingresaron con más frecuencia (10,4%) que los nacidos a término (4,1%). En el trabajo publicado por García et al, en 2015 sobre infecciones respiratorias en prematuros moderados y tardíos, reflejan también mayor frecuencia de ingreso en UCIP en los prematuros respecto a los nacidos a término<sup>203</sup>. Ramos et al, publican en 2016, en su estudio sobre la epidemiología de la bronquiolitis en el sur de Europa (temporadas 2010-2015), que el 8,5% de los niños menores de 2 años precisa traslado a UCIP debido a bronquiolitis grave<sup>188</sup>.

Los virus aislados con mayor frecuencia en los niños que precisaron traslado a UCIP, son VRS y rinovirus en la misma proporción en el caso de los prematuros y VRS en los nacidos a término. Además, en el grupo de niños a término se objetivó un 50% de coinfecciones, a diferencia del grupo de prematuros, en el que no se detectó ninguna coinfección vírica. García et al, describen que el 11,6% de los niños con infección por VRS precisa traslado a UCIP frente al 8,2% en caso de infección por otros virus<sup>203</sup>.

## DISCUSIÓN

Al analizar posibles diferencias en cuanto a criterios de gravedad en las infecciones por los dos virus más frecuentes, VRS y rinovirus, tanto en prematuros como en nacidos a término, no encontramos diferencias significativas. La duración de ingreso fue similar en ambos grupos en caso de infección por VRS y de infección por rinovirus. Sólo encontramos diferencias en los niños que precisaron traslado a UCIP. En el caso de los prematuros se trasladaron con la misma frecuencia los que tienen infección por VRS y por rinovirus. Sin embargo, en los nacidos a término, se trasladaron con más frecuencia los infectados por VRS. La evidencia publicada sobre asociación entre mayor severidad con determinados virus respiratorios como el VRS o el rinovirus es contradictoria. En algunos estudios, se encuentra una menor duración de ingreso en caso de infección por rinovirus en comparación con VRS mientras que en otros, se describe mayor duración de ingreso en caso de coinfección entre VRS y rinovirus<sup>212, 213</sup>. Cebej-López dentro del grupo de estudio GENDRES, en el que comparan una cohorte de niños españoles con infecciones respiratorias con una cohorte similar en Reino Unido, hacen referencia a que a pesar de la elevada frecuencia de las coinfecciones virales en niños ingresados por infección respiratoria, no parecen asociarse a mayor gravedad en el impacto clínico<sup>214</sup>. Por su parte, Moesker et al, en su estudio sobre niños con infecciones respiratorias que precisan ingreso en UCIP, describen como virus más frecuentemente aislados de manera individual el VRS y el rinovirus, sin encontrar asociación entre carga viral y mayor gravedad<sup>215</sup>.

### **5. Desarrollo de bronquiolitis y sibilancias durante el seguimiento ambulatorio en la cohorte de prematuros moderados y tardíos comparado con un subgrupo de niños a término nacidos en el mismo periodo**

Al comparar la morbilidad respiratoria del grupo de prematuros con el grupo de niños nacidos a término, seguidos durante los primeros 18 meses de vida, encontramos mayor frecuencia de bronquiolitis, de ingreso por bronquiolitis y de sibilancias recurrentes en los niños con antecedente de prematuridad.

### **Bronquiolitis**

En el análisis de regresión logística sobre las variables asociadas con presentar bronquiolitis, la prematuridad constituye un factor de riesgo independiente para presentar bronquiolitis. En numerosos artículos, se describe la prematuridad como uno de los factores de riesgo más importantes de sufrir bronquiolitis, al igual que la enfermedad pulmonar crónica, las enfermedades neuromusculares, las inmunodeficiencias y ciertas cardiopatías congénitas con afectación hemodinámica<sup>216,217</sup>. En el metanálisis publicado por Shi et al, incluyendo 20 estudios de infecciones respiratorias por VRS en niños menores de 5 años de cualquier edad estacional, se encuentra que la prematuridad (definida como edad gestacional inferior a 37 semanas), es uno de los ocho factores independientes de presentar bronquiolitis, con OR 1,96 (1,44-2,67)<sup>218</sup>.

Encontramos otros factores de riesgo no modificables para presentar bronquiolitis en ambos grupos, como tener hermanos con antecedente de asma o atopia. El hecho de tener hermanos así mismo, mostró mayor tendencia a presentar bronquiolitis, cercana a la significación estadística. En el estudio de Shi et al, otros factores de riesgo asociados a bronquiolitis por VRS son tener antecedentes familiares de asma o atopia y tener hermanos<sup>218</sup>. Pérez-Yarza en el estudio SAREPREM realizado en prematuros de 32 a 35+6 semanas, describe como factor de riesgo independiente de bronquiolitis el hecho de tener hermanos en edad escolar<sup>175</sup>. En el estudio FLIP-2, el tener hermanos en edad escolar se asocia con mayor riesgo de presentar bronquiolitis, sin embargo, no encuentran asociación entre bronquiolitis y tener antecedentes familiares de asma o atopia<sup>47</sup>.

Entre los factores modificables asociados a mayor riesgo de bronquiolitis que encontramos en nuestro trabajo, uno de ellos es la exposición a humo de tabaco en domicilio. En la literatura publicada sobre este tema, existen resultados contradictorios, debidos en parte a la heterogeneidad de criterios al definir tabaquismo pasivo. En algunos estudios como el SAREPREM, se analiza el tabaquismo materno durante la gestación y se concluye que no constituye un factor de riesgo independiente de bronquiolitis<sup>175</sup>. En el estudio de la cohorte noruega de madres e hijos (Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa) se analiza el efecto del tabaquismo, tanto prenatal como postnatal, sobre la salud respiratoria en

## DISCUSIÓN

los primeros 18 meses de vida en más de 22.000 niños. Concluyen que tanto el tabaquismo materno durante la gestación como el tabaquismo pasivo posterior en domicilio, constituyen dos factores de riesgo independientes para presentar bronquiolitis<sup>219</sup>.

### **Bronquiolitis severa (que precisa hospitalización)**

Respecto a los factores de riesgo que encontramos para precisar ingreso por bronquiolitis, se encontraron los mismos que hemos descrito asociados a la bronquiolitis en general.

La prematuridad es uno de los factores de riesgo independientes de precisar ingreso por bronquiolitis, como queda patente en la mayoría de los trabajos publicados sobre factores de riesgo de bronquiolitis severa. En el estudio multicéntrico italiano publicado por Lanari et al, que recoge datos de más de 2000 niños, refieren que la prematuridad entre 33 y 36 semanas, incrementa el riesgo de hospitalización por bronquiolitis entre 1,5 y 2 veces respecto a los nacidos a término<sup>177</sup>.

Así mismo, el hecho de tener hermanos y sobre todo hermanos con antecedentes de asma o atopia, incrementan el riesgo de precisar ingreso por bronquiolitis tanto en niños prematuros como en los niños nacidos a término. Lanari et al, también hacen referencia a la asociación de tener hermanos con mayor riesgo de bronquiolitis severa<sup>177</sup>. Pérez-Yarza et al, por el contrario, no encuentran asociación entre tener hermanos ni antecedentes familiares de asma o atopia y precisar ingreso por bronquiolitis<sup>175</sup>. En el estudio multicéntrico realizado en Dinamarca sobre más de 2.500 niños menores de 18 meses ingresados por bronquiolitis VRS positiva y más de 12.000 controles sanos, encuentran que tener antecedentes familiares de asma es un factor de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis severa<sup>220</sup>.

Por último, en nuestro estudio objetivamos que el tabaquismo pasivo triplica el riesgo de precisar ingreso por bronquiolitis en ambos grupos, independientemente de si tienen o no antecedente de prematuridad. En el estudio español FLIP-2, la presencia de más de dos fumadores en domicilio se asocia con un mayor riesgo de ingreso por infección por VRS<sup>47</sup>. El estudio canadiense PICNIC, concluye igualmente



## DISCUSIÓN

que existe mayor riesgo de precisar ingreso por bronquiolitis VRS si en el domicilio hay al menos dos fumadores<sup>56</sup>. Por otra parte, Shi et al, en la revisión sistemática sobre infecciones VRS en niños menores de 5 años, encuentran que tanto el tabaquismo materno durante la gestación como el tabaquismo pasivo posteriormente en domicilio, incrementan el riesgo de precisar ingreso por bronquiolitis<sup>218</sup>.

### **Sibilancias recurrentes**

Encontramos que el ingreso por bronquiolitis en los primeros 18 meses de vida, es un factor de riesgo independiente de desarrollar sibilancias recurrentes posteriormente. Florin et al, en su revisión sobre bronquiolitis vírica, refiere que entre el 17-60% de los niños que precisan ingreso por bronquiolitis, pueden desarrollar posteriormente sibilancias recurrentes<sup>221</sup>. Así mismo, Rinawi et al, en un estudio en el que comparan un grupo de niños con antecedente de ingreso por bronquiolitis en los primeros 6 meses con otro grupo control, concluyen que el ingreso por bronquiolitis en los primeros 6 meses de vida es un factor de riesgo independiente de presentar sibilancias recurrentes en los primeros 3 años de vida<sup>222</sup>. Calvo et al, describen que aquellos niños cuya primera infección respiratoria precisa hospitalización, desarrollan sibilancias recurrentes con más frecuencia que los niños cuya primera infección fue leve o asintomática (OR: 2,18; IC 95%: 1,05-4,5)<sup>195</sup>.

También encontramos que el tener hermanos constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sibilancias recurrentes. En el trabajo de Nicolai et al sobre sibilancias recurrentes durante los primeros 3 años de vida en niños nacidos a término que precisan ingreso por infección respiratoria vírica, describen como factor de riesgo independiente el tener hermanos<sup>223</sup>. Pérez-Tarazona et al, en su estudio de una cohorte de más de 600 niños españoles con edad gestacional superior a 34 semanas, refiere que el tener hermanos es un factor de riesgo independiente de presentar algún episodio de sibilancias<sup>224</sup>. Pérez-Yarza también encuentra asociación independiente entre tener hermanos y presentar sibilancias recurrentes en el estudio SAREPREM<sup>175</sup>.

Por otra parte, a pesar de que los episodios de sibilancias recurrentes fueron significativamente más frecuentes en el grupo de niños prematuros en nuestro

## DISCUSIÓN

estudio, la prematuridad no constituyó un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sibilancias. En el estudio de Pérez-Tarazona, encuentran que la menor edad gestacional se comporta como un factor de riesgo individual para desarrollar sibilancias<sup>224</sup>. Sin embargo, en otros trabajos como el de Aranda et al., no se encuentran dicha asociación entre prematuridad y desarrollo de sibilancias<sup>194</sup>.

En nuestro estudio, no encontramos otros factores de riesgo asociados al desarrollo de sibilancias recurrentes descritos en algunos estudios publicados, como los antecedentes familiares de asma o atopia, descritos en el estudio de Aranda (EISL) y en el estudio SAREPREM<sup>195, 175</sup>. En otras publicaciones como el trabajo de Nicolai et al sobre sibilancias recurrentes en niños a término que precisan ingreso por infección respiratoria vírica, tampoco se encuentra asociación entre el desarrollo de sibilancias con tener antecedentes familiares de asma o atopia<sup>223</sup>.

Al analizar la posible relación entre el sexo masculino y el desarrollo de sibilancias, no encontramos dicha asociación en nuestro estudio. A pesar de que, en varios estudios, se describe el sexo masculino como factor de riesgo independiente de presentar sibilancias, no en toda la literatura publicada se reflejan los mismos resultados. Así, Pérez-Tarazona, describe que los niños presentan con más frecuencia episodios de sibilancias con respecto a las niñas, con una OR: 2,1 (IC 95%: 1,5-2,9)<sup>224</sup>. Sin embargo, en otros estudios como el publicado por Pérez-Yarza y el publicado por Rinawi, no se encuentra asociación entre el sexo masculino y el desarrollo de sibilancias<sup>175, 222</sup>.

Tampoco encontramos relación entre el tabaquismo pasivo y el desarrollo de sibilancias. En estudios como el de Aranda, el de Nicolai y el de Pérez-Tarazona, se encuentra asociación entre la exposición a tabaco y la aparición posterior de sibilancias <sup>194,223,224</sup>. En el estudio multicéntrico SAREPREM sin embargo, no encuentran dicha asociación entre tabaquismo pasivo y sibilancias<sup>175</sup>.

## FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las fortalezas de nuestro estudio, podemos destacar que incluye a todos los prematuros moderados y tardíos, según la definición más ampliamente aceptada por la literatura, a diferencia de la mayoría de las publicaciones que no suelen incluir

## DISCUSIÓN

a los nacidos a las 36 semanas o incluso a los de 35 semanas. Es también destacable que se han analizado todos los virus respiratorios (16 virus) y no sólo el VRS como ocurre en numerosas publicaciones relacionadas con la prematuridad. Por otra parte, hemos realizado un seguimiento estrecho de esta población, analizando la frecuencia y los posibles factores de riesgo de presentar morbilidad respiratoria en sus primeros 18 meses de vida. Supone también una fortaleza la comparación del grupo de prematuros, con el grupo control de niños nacidos a término, tanto de los episodios de infección respiratoria y hospitalización, como del desarrollo de sibilancias recurrentes en ambas poblaciones.

Entre las limitaciones, aunque en el grupo de niños prematuros hemos analizado múltiples variables como la lactancia materna o la asistencia a guardería, no todas estas variables fueron recogidas en el grupo de niños nacidos a término, debido a que estos niños fueron reclutados en el contexto de otro estudio con diferentes objetivos. Por otro lado, el tamaño de la muestra relativamente pequeño, puede ser responsable de no lograr detectar asociaciones o factores de riesgo, que con una muestra superior sí hubieran sido puestas de manifiesto.

A pesar de estas limitaciones, consideramos que nuestros resultados son valorables y generalizables a la población de prematuros moderados y tardíos sin factores de riesgo en nuestro país.





## **VI. CONCLUSIONES**

### VI. CONCLUSIONES

Los resultados expuestos anteriormente, nos han permitido llegar a las siguientes conclusiones:

1. En nuestra población, el 59,4% de los prematuros moderados y tardíos, presenta un episodio de bronquiolitis con una media de edad de 7,17 (4,6) meses. La asistencia a guardería y tener hermanos, duplican el riesgo de sufrir una bronquiolitis.
2. Dentro del grupo de prematuros en estudio, el 22,2% precisa ingreso por bronquiolitis, con una media de edad de 5,07 (4,6) meses. Aproximadamente el 6% precisa traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos por dicho motivo. Acudir a guardería en los primeros 6 meses de vida y la exposición a humo de tabaco en domicilio, suponen mayor riesgo de precisar hospitalización por bronquiolitis.
3. El 36,6% de los prematuros moderados y tardíos en nuestra población, presenta al menos un episodio de sibilancias y el 28,7% presenta sibilancias recurrentes durante los primeros 18 meses de vida. La asistencia a guardería y haber precisado hospitalización por bronquiolitis, suponen mayor riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes.
4. La prematuridad constituye un factor de riesgo independiente de presentar bronquiolitis y de precisar ingreso por bronquiolitis, cuando se compara el grupo de prematuros con el grupo de niños nacidos a término.
5. Otros factores de riesgo no modificables asociados a bronquiolitis e ingreso por bronquiolitis observados en prematuros y niños a término, son tener hermanos y antecedentes de asma o atopia en los hermanos. Entre los factores modificables encontramos el tabaquismo pasivo.
6. Respecto a la etiología de los episodios de ingreso por infección respiratoria en prematuros y en niños a término, el virus más frecuentemente identificado en ambos es el VRS seguido por el

## CONCLUSIONES

rinovirus, con una tasa de coinfección viral del 20%. No encontramos diferencias en la clínica ni en la gravedad de los episodios al compararlos según el virus identificado.

7. Respecto a la severidad de los episodios de hospitalización, la duración de ingreso es similar en prematuros y en niños a término, pero los niños con antecedente de prematuridad presentan mayor tendencia a requerir oxigenoterapia de alto flujo y precisan con mayor frecuencia traslado a UCIP.
8. En el análisis multivariable realizado en nuestra población, la prematuridad no es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sibilancias recurrentes. Sin embargo, se comprueba que son factores de riesgo independiente el tener hermanos o haber precisado ingreso por bronquiolitis.



## CONCLUSIONES

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371: 75–84.
2. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ et al. Births: final data for 2012. *National Vital Statistics Report Vol 62, n°3*, Hyattsville, MD. National center for Health Statistics, 2013.
3. Demestre X, Raspall F, Martínez S et al. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr* 2009; 71: 291-298.
4. Gouyon JB, Iacobelli S, Ferdynus C et al. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2012; 17:146-152.
5. Engle WA. A recommendation for the definition of late preterm and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol*. 2006; 30:2-7.
6. Behrman R, Stith A. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. ISBN-13: 978-0-309-10159-2
7. Saphiro-Mendoza C, Lackritz E. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2012; 17: 120-125.
8. Kotecha SJ, Dunstan FD, Kotecha S. Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2012;17: 77-81.
9. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Late preterms: a population at risk. *Pediatrics* 2007; 120: 1390.
10. Tomashek K, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ et al. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States 1995-2002. *J Pediatr* 2007; 151: 450-456.
11. Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of Moderate Preterm, Late Preterm and Early Term Delivery. *Clin Perinatol* 40 (2013) 601–610.
12. Percent of live births born moderate and late preterm by maternal age: United States, 2008. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Vitalstats. <http://www.cdc.gov/nchs/vitalstats.htm> (Aug 26, 2011).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

13. Percent of twins born late preterm. United States, 2008. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Vitalstats. <http://www.cdc.gov/nchs/vitalstats.htm> (Aug 26, 2011).
14. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks gestational age. *Pediatrics* 2010; 126: 115-118.
15. The consortium on Safe Labor. Respiratory morbidity in Late Preterm Births. *JAMA*, 2010; 304 (4): 419-425.
16. Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than the cure. *Am J Perinatol* 2008; 25:75-78.
17. Paranjothy S, Dunstan F, Watkins WJ et al. Gestational age, birth weight and risk of respiratory hospital admission in childhood. *Pediatrics* 2013; 132; e 1562.
18. Roberts D. Antenatal corticosteroids in late preterm infants. *BMJ* 2011; 342: 1614.
19. ACOG. Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion, n 475: Antenatal corticosteroids therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 422-4.
20. Bastek JA, Langmuir H et al. Antenatal corticosteroids for late-preterm infants: A decision-analytic and economic analysis. *ISRN Obstet Gynecol* 2012: 491595.
21. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3: CD004454.
22. Gázquez IM, Arroyos A, Díaz O et al. Corticoterapia prenatal y morbimortalidad del prematuro tardío: estudio prospectivo. *An Pediatr (Barc).* 2014; 81(6):374-382
23. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 83:154-157.
24. Eriksson L. Health consequences of prophylactic exposure to antenatal corticosteroids among children born late preterm or term. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91: 1415-1421.
25. Szabo SM. Respiratory distress syndrome at birth is a risk factor for hospitalization for lower respiratory tract infections in infancy. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31:1245-1251.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

26. Boyce TG, Mellen BG, Mitchell EF et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137: 860-870.
27. Kuzniewicz M, Parker SJ, Schnake-Mahl A et al. Hospital Readmissions and Emergency department visits en moderate preterm, late preterm and early preterm infants. *Clin Perinatol* 40 (2013) 753-775.
28. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA et al. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics* 2009; 123: 653-659.
29. Boyle E, Poulsen G, Field DJ et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344: e896.
30. Goyal NK, Fiks AG, Lorch SA. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study. *Pediatrics* 2011; 128: e830-838.
31. Escobar GJ, Ragins A, Li SX et al. Recurrent wheezing in the third year of life among children born at 32 weeks gestation or later. *Arch Pediatr Adol Med* 2010; 164: 915-922.
32. Crump C, Winkleby MA, Sundquist J et al. Risk of asthma in young adults who were born preterm: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2011; 127: e913-920.
33. Kotecha SJ, Watkins WJ, Paranjothy S et al. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax* 2012; 67: 54-61.
34. Kotecha SJ, Watkins WJ, Heron J et al. Spirometric lung function in school-age children. Effect of intrauterine growth retardation and catch-up growth. *Am J Resp Crit Care Med* 2010; 181: 969-974
35. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES et al. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics* 2003; 111: 483-487.
36. McConnochie K. Bronchiolitis. What's the name? *Am J Dis Child* 1983; 137: 11-13
37. Ralston SL, Lieberthal A, Meissner HC et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134; e1474.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

38. Øymar K, Skjerven H, Mikalsen I. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2014, April 3, 22:23
39. Calvo C, Pozo F, García-García ML et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatrica* 2010; 99, 883-887.
40. Resch B, Paes B. Are late preterm infants as susceptible to RSV infection as full term infants? *Early Hum Dev.* 2011;87 Suppl 1: S47-49.
41. Blanken M, Koffijberg H, Nibbelke EE et al. Prospective Validation of a Prognostic Model for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Late Preterm Infants: A Multicenter Birth Cohort Study. *PLoS ONE* 8(3): e59161. March 2013.
42. Bont L, Blanken M. Viral respiratory burden in moderate to late preterm infants. *Early Hum Dev.* 2013 89 S1. S 37-S39
43. Greenough A, Cox S, Alexander J et al. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 2001; 85 (6): 463-468.
44. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22 (suppl 2): S40-44.
45. Vicente D, Montes M, Cilla G et al. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect.* 2003; 131:867-872.
46. Lanari M, Adorni F, Silvestri M et al. Italian Study Group on Risk Factors for RSV-related Hospitalization. The multicenter Italian birth cohort study on incidence and determinants of lower respiratory tract infection hospitalization in infants at 33 weeks GA or more: preliminary results. *Early Hum Dev.* 2011 Mar; 87 Suppl 1: S43-46
47. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J et al. FLIP-2 Study: Risk factors linked to Respiratory Syncytial Virus Infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 788-793
48. Calvo C, García ML, Casas I et al. Papel del Rinovirus en las infecciones respiratorias en niños hospitalizados. *An Pediatr* 2006; 65(3): 205-210.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

49. Van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719–724.
50. Allander T, Tammi M, Ericsson A et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 12891–6.
51. Calvo C, García-García ML, Pozo F et al. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 677–680.
52. García-García ML, Calvo C, Martín F et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Arch Dis Child* 2006; 91: 290–295.
53. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of bronchiolitis in infants and children. Evidence report/Technology assessment N° 69. Rockville MD. 2003. AHRQ Publication n°3-E014
54. García CG, Bhore R, Soriano-Fallas A et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 2010;126: e1453-1460.
55. López A, Casado J, Martín M et al. Bronquiolitis grave. Epidemiología y evolución de 284 pacientes. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67 (2):116-122.
56. Wang EE, 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; 126:212-219.
57. Purcell K, Fergie J. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database. Risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23:418-423.
58. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr*. 2003; 143: S112-117.
59. Gunville CF, Sontag MK, Stratton KA et al. Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory illness. *J Pediatr* 2010; 157 (2): 209-214.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

60. Mallol J, García-Marcos L, Solé D and EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010; 65:1004-1009
61. Bercedo-Sanz A, Lastra-Martínez L, Pellegrini-Belinchón J et al. Wheezing and risk factors in the first year of life in Cantabria, Spain. The EISL study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Nov-Dec; 43(6):543-552.
62. García-Marcos L, Mallol J, Solé D and the EISL Study Group. Pneumonia and wheezing in the first year: An international perspective. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Dec;50(12):1277-1285.
63. Van Merode T, Maas T, Twellaar M et al. Gender-specific differences in the prevention of asthma-like symptoms in high risk infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 (3): 196-200.
64. Sonnenschein-Van der Voort A, Jaddoe V, Raar H et al. Fetal and infant growth and asthma symptoms in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 731-737
65. Flexeder C, Thiering E, Brüske I et al. Growth velocity during infancy and onset of asthma in school-aged children. *Allergy* 2012, 67: 257-264
66. Wandalsen GF, Borges LV, Barroso N and Brazilian EISL Group. Gender differences in the relationship between body mass index changes and the prevalence and severity of wheezing and asthma in the first year of life. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43: 562-567.
67. Moustaki M, Nicolaidou P, Stefos E et al. Is there an association between wheezing and pneumonia? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010; 38:4-7
68. Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4978
69. Fakhoury K, Redding G, TePas E. Approach to wheezing in children. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
70. Bont L, Aalderen W, Kimpen J. Long-term consequences of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Paediatr Respir Rev*. 2000; 1:221-227.
71. García-García ML, Calvo C, Falcón A et al. Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing. *Pediatric Pulmonology* 2010; 45: 585-591.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

72. Hall CB, Douglas RG Jr. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981; 99:100.
73. Goetghebuer T, Isles K, Moore C, et al. Genetic predisposition to wheeze following respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:801.
74. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr et al. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and children. *N Engl J Med* 1979; 300:530.
75. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE et al. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis* 2001; 183 (1): 16-22.
76. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, et al. Seasonal variation of maternally derived respiratory syncytial virus antibodies and association with infant hospitalizations for respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 2009; 154:296.
77. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009; 360:588.
78. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory syncytial virus activity in United States, 1999-2000 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49:1091.
79. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1545.
80. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics* 2013; 132 (2): e341.
81. Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *J Pediatr* 2009; 155:728.
82. Glezen WP, Taber LH, Frank AL et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140:543.
83. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection, a systematic review. *Crit Care* 2006; 10: R107.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

84. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:386.
85. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007; 151:34.
86. Escobar GJ, Masaquel AS, Li SX, et al. Persistent recurring wheezing in the fifth year of life after laboratory-confirmed, medically attended respiratory syncytial virus infection in infancy. *BMC Pediatr* 2013; 13:97.
87. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and metaanalysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 820.
88. Bont L, Blanken M. Viral respiratory burden in moderate to late preterm infants. *Early Human Development* 89, S1 (2013) S37-39.
89. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095.
90. Puppe W, Weigl JA, Aron G, et al. Evaluation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of nine respiratory tract pathogens. *J Clin Virol* 2004; 30: 165.
91. Hendley JO. Clinical virology of rhinoviruses. *Adv Virus Res* 1999; 54:453.
92. Calvo C, Casas I, García-García ML et al. Role of Rhinovirus C Respiratory Infections in Sick and Healthy Children in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 717–720
93. Peltola V, Waris M, Osterback R, et al. Rhinovirus transmission within families with children: incidence of symptomatic and asymptomatic infections. *J Infect Dis* 2008; 197:382.
94. Pappas DE, Hendley JO, Hayden FG et al. Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:8.
95. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen T et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy. The first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*; 111, 1; 66-71

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

96. Costa L, Oliveira D, Lopes da Silveira H, et al. Human Rhinovirus and Disease Severity in Children. *Pediatrics* 2014; 133, e312
97. Coiras MT, Aguilar JC, García ML, et al. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimenes by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol* 2004; 72: 484-495
98. Van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001; 7(6):719-724.
99. Mackay IM, Bialasiewicz S, Jacob KC, et al. Genetic diversity of human metapneumovirus over 4 consecutive years in Australia. *J Infect. Dis.* 2013; 193(12):1630-1633.
100. Peiris JS, Tang WH, Chan KH, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9(6):628-633.
101. Robinson JL, Lee BE, Bastien N, et al. Seasonality and clinical features of human metapneumovirus infection in children in Northern Alberta. *J Med Virol.* 2005; 76(1):98-105.
102. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Perez-Brena P, et al. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41(9): 863-871.
103. Leung J, Esper F, Weibel C, et al. Seroepidemiology of human metapneumovirus (hMPV) on the basis of a novel enzyme-linked immunosorbent assay utilizing hMPV fusion protein expressed in recombinant vesicular stomatitis virus. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(3):1213-1219.
104. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004; 350(5):443-450.
105. Esper F, Martinello RA, Boucher D, et al. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged 5 years. *J Infect Dis.* 2004;189(8):1388-1396.
106. Williams JV, Wang CK, Yang CF, et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J Infect Dis.* 2006; 193(3):387-395.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

107. Klein MI, Coviello S, Bauer G et al. The impact of infection with human metapneumovirus and other respiratory viruses in young infants and children at high risk for severe pulmonary disease. *J Infect Dis.* 2006; 193(11):1544-1551.
108. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Casas I, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr. Pu.* 42(5):458-464.
109. Berry M, Gamiieldien J, Fielding B. Identification of new respiratory viruses in the new millenium. *Viruses* 2015, 7: 996-1019.
110. De Groot RJ, Baker SC, Baric RS et al. Middle East respiratory síndrome coronavirus: MERS-CoV: announcement of the Coronavirus Study Group. *J. Virol.* 2013; 87, 7790-7792
111. Cui L.J, Zhang C, Zhang T et al. Human Coronaviruses HCoV-NL63 and HCoV-HKU1 in Hospitalized Children with Acute Respiratory Infections in Beijing, China. *Adv. Virol.* 2011, e129-134.
112. Gaunt E.R, Hardie A, Claas E.C. et al. Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48, 2940–2947.
113. Cabeça T.K, Granato C, Bellei N. Epidemiological and clinical features of human coronavirus infections among different subsets of patients. *Influenza Respir. Viruses* 2013; 7, 1040–1047.
114. Lepiller Q, Barth H, Lefebvre F et al. High Incidence but Low Burden of Coronaviruses and Preferential Associations between Respiratory Viruses. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51, 3039–3046.
115. Marra M.A, Jones S.J, Astell C.R et al. The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003; 300, 1399–1404.
116. World Health Organisation. Global Alert and Response (GAR), MERS-CoV summary-updates: [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/archive/updates/en/](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/archive/updates/en/)
117. Peltola V, Söderlund-Venermo M, Jartii T. Human bocavirus infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 32 (2) Feb 2013.
118. Allander T. Human bocavirus. *J Clin Virol.* 2008 Jan; 41(1):29-33.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

119. Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP et al. 2009. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog.* 2009 Apr; 5(4): e1000391.
120. Kapoor A et al. A newly identified bocavirus species in human stool. *J. Infect. Dis.* (2009) 199:196–200.
121. Jartti T, Hedman K, Jartti L, et al. Human bocavirus: the first 5 years. *Rev Med Virol.* 2012;22: 46–64.
122. Calvo C, García-García ML, Pozo F et al. Clinical characteristics of Human Bocavirus Infections compared with other respiratory viruses in spanish children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27: 677–680.
123. Kaplan N, Dove W, Abu-Zeid A et al. Human bocavirus infection among children, Jordan. *Emerg Infect Dis J.* 2006; 12:1418–1419.
124. Suzuki A, Lupisan S, Furuse Y et al. Respiratory viruses from hospitalized children with severe pneumonia in the Philippines. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12: 267.
125. Söderlund-Venermo M, Lahtinen A, Jartti T et al. Clinical assessment and improved diagnosis of bocavirus-induced wheezing in children, Finland. *Emerging Infect Dis.* 2009; 15:1423–1430.
126. Meriluoto M, Hedman L, Tanner L et al. Association of human bocavirus 1 infection with respiratory disease in childhood follow-up study, Finland. *Emerging Infect Dis.* 2012; 18:264– 271.
127. Martin E, Fairchok M, Kuypers J et al. Frequent and prolonged shedding of bocavirus in young children attending daycare. *J Infect Dis.* 2010; 201 (11): 1625-1632.
128. Martin E, Kuypers J, McRoberts J et al. Human bocavirus 1 primary infection and shedding infants. *J Infect Dis.* 2015; 212(4):516-524.
129. Blessing K, Neske F, Herre U et al. Prolonged detection of human bocavirus DNA in nasopharyngeal aspirates of children with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(11):1018-1019.
130. Allander T, Jartti T, Gupta S, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:904–910.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

131. Korppi M, Jartii T, Hedman K et al. Serologic diagnosis of human bocavirus infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29 (4): 387.
132. Kahn JS, Kesebir D, Cotmore SF, et al. Seroepidemiology of human bocavirus defined using recombinant virus-like particles. *J Infect Dis*. 2008; 198:41–50.
133. Virus Taxonomy: 2013. Release EC 45, Edimburgh. <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
134. Flomenberg P, Kojaoghlanian T, Hirsch M et al. Epidemiology and clinical manifestations of adenovirus infection. Uptodate 2015.
135. Montone KT, Furth EE, Pietra GG et al. Neonatal adenovirus infection: a case report with in situ hybridization confirmation of ascending intrauterine infection. *Diagn Cytopathol* 1995; 12: 341.
136. Gray GC, McCarthy T, Lebeck MG et al. Genotype prevalence and risk factors for severe clinical adenovirus infection, United States 2004-2006. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1120.
137. Calvo C, García-García ML, Sánchez-Dehesa R et al. Eight Year Prospective Study of Adenoviruses Infections in Hospitalized Children. Comparison with Other Respiratory Viruses. *PLoS One*. 2015 Jul 6;10(7):e0132162.
138. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adenovirus-associated epidemic keratoconjunctivitis outbreaks four states, 2008-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 637.
139. Mitchell LS, Taylor B, Reimels W et al. Adenovirus 7a: a community-acquired outbreak in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:996.
140. Dominguez O, Rojo P, De las Heras S et al. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:733.
141. Levent F, Greer JM, Snider M et al. Performance of a new immunochromatographic assay for detection of adenoviruses in children. *J Clin Virol* 2009; 44:173.
142. Damen M, Minnaar R, Glasius P et al. Real-time PCR with an internal control for detection of all known human adenovirus serotypes. *J Clin Microbiol* 2008; 46:3997
143. Leruez-Ville M, Minard V, Lacaille F et al. Real-time blood plasma polymerase chain reaction for management of disseminated adenovirus infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38:45.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

144. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med.* 2002; 76(1):105- 115.
145. Osterhaus A. D. New respiratory viruses of humans. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27 (10 Suppl): S71-74
146. Shrestha S, Swerdlow D, Borse R et al. Estimating the Burden of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) in the United States (April 2009–April 2010). *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(S1):S75–S82.
147. World Health Organization. Influenza (seasonal). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>. Published March 2014.
148. Pickering LK, Baker CJ, Long SS et al. Influenza. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012: 439-453.
149. Calvo C, García-García ML, Casas I et al. Infecciones por virus de la gripe en menores de dos años. *An Pediatr* 2005; 63(1):22-28.
150. Centers for Disease Control and Prevention. Flu View Influenza Hospitalization Surveillance Network. <http://gis.cdc.gov/grasp/fluview/FluHospChars.html>. Updated June 13, 2015.
151. Coates B, Staricha K, Wiese K et al. Influenza A Virus: Infection, Innate Immunity, and Childhood. *JAMA Pediatr.* 2015 Oct; 169(10):956-963.
152. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L et al. Burden of seasonal influenza hospitalization in children, United States, 2003 to 2008. *J Pediatr* 2010; 157:808.
153. Babcock HM, Merz LR, Dubberke ER. Case-control study of clinical features of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:921.
154. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1003.
155. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2013; 57: e22.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

156. Lumley S, Atkinson C, Haque T. Respiratory PCR detects influenza after intranasal live-attenuated influenza vaccination. *Arch Dis Child* 2014; 99:301.
157. Coiras MT, Perez-Brena P, Garcia ML. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol*, 2003; 69:132-144.
158. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of 11 commercially available rapid influenza diagnostic tests. United States, 2011-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:873
159. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 164.
160. Breese C. Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. *N Engl J Med*, Vol. 344, No. 25. June 21, 2001.
161. Wendt CH, Hertz MI. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect*. 1995;10(4):224.
162. García-García ML, Aguilar J, Echeverría JE et al. Infecciones por el virus Parainfluenza 4. *An Esp Pediatr* 2002; 57(2):116-20.
163. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA et al. Parainfluenza viral infections. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th*, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.586.
164. Brady MT, Evans J, Cuartas J. Survival and disinfection of parainfluenza viruses on environmental surfaces. *Am J Infect Control* 1990; 18:18-23.
165. Lau SK, To WK, Tse PW et al. Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests. *J Clin Microbiol*. 2005;43(9):4515.
166. Kim C, Ahmed JA, Eidex RB et al. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for the diagnosis of eight respiratory viruses by real-time reverse transcription-PCR assays. *PLoS One*. 2011;6(6): e21610.
167. Khan F. Enterovirus D68 Acute Respiratory Illness and the 2014 Outbreak. *Emerg Med Clin N Am* 33 (2015) e 19-e32.
168. Modlin JF. Epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention of enterovirus and parechovirus infections. <http://www.uptodate.com>.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

169. Richardson M, Elliman D, Maguire H, et al. Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:380–391.
170. Strikas RA, Anderson L, Parker RA. Temporal and geographic patterns of isolates of nonpolio enteroviruses in the United States, 1970–1983. *J Infect Dis* 1986;153: 346–351.
171. Meijer A, van der Sanden S, Snijders BE et al. Emergence and epidemic occurrence of enterovirus 68 respiratory infections in the Netherlands in 2010. *Virology* 2012; 423:49–57.
172. Lang M, Mirand A, Savy N, et al. Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia, France, 2014. *Euro Surveill* 2014; 19 (44). pii: 20952.
173. Muir P, Albert R, Klapper PE, et al. Multicenter quality assessment of PCR methods for detection of enteroviruses. *J Clin Microbiol* 1999; 37:1409–1414.
174. European Perinatal Health Report: EURO-PERISTAT. Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010.  
<http://www.europersistat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html>
175. Pérez-Yarza E, Moreno-Galdó A, Ramilo O, et al (SAREPREM investigators). Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2015, Vol 26- Issue 8. DOI:10.111/pai.12414
176. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud de España 2014-2015
177. Lanari M, Prinelli F, Adorni F et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Italian Journal of Pediatrics* (2015) 41: 40. DOI 10.1186/s13052-015-0149-z
178. Sweet D, Carnielli V, Greisen G et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update. *Neonatology* 2017; 111 (2):107–125. DOI: 10.1159/000448985
179. Gyamfi-Bannerman C, Thom E, Blackwell S et al. Antenatal Betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 374; 14 April 7, 2016.
180. Teune MJ, Bakhuizen S et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late Preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 295(4), 374 e 371-379.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

181. Cortés X, Soriano JB, Sánchez-Ramos JL et al. European Study of Asthma. Prevalence of atopy in young adults of 5 areas in Spain. *Med Clin (Barc)* 1998; 111 (15), 573-577.
182. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J et al. Cambios en la prevalencia de asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). *Arch Bronconeumol* 2007; 43:425-30.
183. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41:659-66.
184. Grupo ISAAC. Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgica y de dermatitis atópica en adolescentes (Estudio ISAAC España). *An Esp Pediatr* 1999; 51:369-376.
185. Dominguez A, Fernández M, Ordóñez M. Influencia de la asistencia a guarderías sobre la morbilidad en niños menores de 12 meses de edad. *Rev Pediatr Aten Primaria*, 2012; 14:303-312.
186. García Vera C, Martín Calama J. Lactancia materna en España. Resultado de una encuesta de ámbito estatal. *Revista Pediatría de Atención Primaria Volumen II. Número 7. Julio/septiembre 2000.*
187. Eurostat. European Commission. <http://ec.europa.eu/eurostat>
188. Ramos-Fernández JM, Pedrero B, Gutiérrez-Bedmar C et al. Epidemiología de los ingresos por bronquiolitis en el sur de Europa: análisis de las epidemias 2010-2015. *An Pediatr (Barc)*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.10.002>. [Epub ahead of print]
189. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006; 118:1774- 1793.
190. New Zealand Guidelines Group. Wheeze and Chest Infection in Infants under 1 year. April 2005.
191. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Law BJ. Identifying Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Among Infants Born After 33 Through 35 Completed Weeks of Gestation. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (11 Supl):S193-201.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

192. Oddy W, Sly P, De Klerk N et al. Breastfeeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 2003; 88:224–228.
193. Blanken M, Korsten K, Achten N et al. Population-Attributable Risk of Risk Factors for Recurrent Wheezing in Moderate Preterm Infants During the First Year of Life. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2016; 30, 376–385.
194. Aranda C, Wandalsen G, Fonzar L et al. Risk factors for recurrent wheezing- International Study of Wheezing in Infants (EISL) phase 3. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44 (1):3-8.
195. Calvo C, Aguado I, García-García ML et al. Infecciones virales respiratorias en una cohorte de niños durante el primer año de vida y su papel en el desarrollo de sibilancias. *An Pediatr* 2016 Oct 13. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.08.002. [Epub ahead of print]
196. Carbonell-Estrany X, Pérez-Yarza E, Sánchez L et al. Long-term burden and respiratory effects of respiratory syncytial virus hospitalization in preterm infants- The SPRING Study. *PLoS One*. DOI: 10.1371/journal.pone.0125422, May 8, 2015.
197. Verduci E, Banderali G, Peroni D et al. Duration of exclusive breastfeeding and wheezing in the first year of life: A longitudinal study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2016.08.013>. [Epub ahead of print]
198. Ryan V, Langley J, Dodds L et al. Estimating respiratory syncytial virus-associated hospitalization in the first year of life among infants born at 32-35 weeks gestation. *Pediatr Infect Dis J*; 2016, 35 (8): 851-855.
199. Duarte de Souza A, Alves L, Luisi F et al. Lack of association between viral load and severity of acute bronchiolitis in infants. *J Bras Pneumol*. 2016; 42(4):261-65.
200. Anderson E, Carbonell-Estrany X, Blanken M et al. Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease Among 33–35 Weeks' Gestational Age Infants Born During Multiple Respiratory Syncytial Virus Seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36 (2): 160-167.
201. Wishaupt J, Van der Ploeg T, De Groot R. Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:62. DOI 10.1186/s12879-016-2118-6

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

202. Bont L, Checchia P, Faroux B et al. Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in western countries. *Infect Dis Ther* (2016) 5: 271-98. DOI 10.1007/s40121-016-0123-0.
203. García ML, González E, Quevedo S et al. Clinical and Virological Characteristics of Early and Moderate Preterm Infants Readmitted With Viral Respiratory Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34:693–699.
204. Stollar F, Gervaix A, Argiroffo C. Safely discharging infants with bronchiolitis from an emergency department: a five-step guide for pediatricians. *PLoS One*. 2016 Sep 30;11(9): e0163217
205. Teshome G, Gattu R, Brown R et al. Acute bronchiolitis. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Oct;60(5):1019-1034.
206. Kneyber MCJ. Question 1: Is there a role for high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent endotracheal intubation in children with viral bronchiolitis? *Arch Dis Child* 2013;98: 1018–1020.
207. Bressan S, Balzani M et al. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study. *European Journal of Pediatrics*. 2013; 172 ( 12): 1649–1656.
208. Kallappa C, Hufton M, Millen G et al. Use of high flow nasal cannula oxygen (HFNCO) in infants with bronchiolitis on a paediatric ward: a 3-year experience. *Arch Dis Child*. 2014; 99(8):790–791.
209. Von S, Beggs S, Wong ZH et al. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:16-17.
210. Bermúdez L, García N, López J et al. Oxigenoterapia de alto flujo con cánula nasal en el tratamiento de la bronquiolitis aguda en neonatos. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(1):37-44.
211. Franklin D, Dalziel S, Schlapbach L et al. Early high flow nasal cannula therapy in bronchiolitis, a prospective randomised control trial (protocol): A Paediatric Acute Respiratory Intervention Study (PARIS). *BMC Pediatr*. 2015; 15:183.
212. Jartti T, Aakula M, Mansbach JM et al. Hospital Length-of-stay is associated with rhinovirus etiology of bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(8):829–34.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

213. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(3):213–7.
214. Cebey-López M, Herberg J, Pardo-Seco J et al. Does viral co-infection Influence of Viral Co-Infection in the Severity of Acute Respiratory Infection. *PLoS One.* 2016 Apr 20;11(4): e0152481
215. Moesker FM, van Kampen JJA, van Rossum AMC et al. (2016) Viruses as Sole Causative Agents of Severe Acute Respiratory Tract Infections in Children. *PLoS One.* 2016 Mar 10;11(3):e0150776
216. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE guideline, 2015. <https://www.nice.org.uk/Guidance/NG9>.
217. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: e1474-1502.
218. Shi T, Balsells E, Wastnedge E et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: systematic review and meta-analysis. *Journal of global health.* Dec 2015, Vol 5, nº2. Doi:10.7189/jogh.05.020416.
219. Haberg SE, Stigum H, Nystad W et al. Effects of Pre- and Postnatal Exposure to Parental Smoking on Early Childhood Respiratory Health. *Am J Epidemiol* 2007; 166:679–686.
220. Stensballe LG, Kristensen K, Simoes E et al. Atopic disposition, wheezing and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case–control study. *Pediatrics.* 2006; 118:e1360-68.
221. Florin T, Plint A, Zorc J. Viral bronchiolitis. *Lancet.* 2017; 389(10065):211-224
222. Rinawi F, Kassis I, Tamir R et al. Bronchiolitis in Young infants: is it a risk factor for recurrent wheezing in childhood? *World J Pediatr.* 2017; 13 (1): 41-48. [www.wjpch.com](http://www.wjpch.com).
223. Nicolai A, Frassanito A, Nenna R et al. Risk factors for virus-induced acute respiratory tract infections in children younger than 3 years and recurrent wheezing at 36 months follow-up discharge. *Ped Infect Dis J.* 2017; 36 (2): 179-183.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

224. Pérez-Tarazona S, Alfonso J, Madramany A et al. Incidencia y factores de riesgo de bronquitis sibilantes en los primeros 6 meses de vida en una cohorte de Alzira (Valencia). *An Pediatr* 2010; 72 (1): 19-29.



## VIII. ANEXOS



## ANEXO 2: DOCUMENTO DE INFORMACIÓN A LOS PADRES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

### ESTUDIO SOBRE INFECCIONES RESPIRATORIAS VÍRICAS EN PREMATUROS EN LOS PRIMEROS 18 MESES DE VIDA

#### 1 INFORMACIÓN PARA LOS PADRES

Con esta información se le invita a tomar parte en un estudio clínico destinado al estudio de las infecciones respiratorias víricas en los recién nacidos prematuros en los primeros 18 meses de vida. Antes de que tome una decisión, nos gustaría informarle de por qué se está realizando el estudio y qué conlleva su participación. Por favor tómese tiempo en leer esta información y no dude en preguntarnos si tiene alguna duda.

#### ***¿Por qué organizar un estudio de estas características?***

Los recién nacidos prematuros, presentan mayor número de infecciones respiratorias que los niños nacidos a término y se suelen asociar a más probabilidad de ingreso y más complicaciones. Estas infecciones, generalmente son transmitidas por los adultos y los hermanos convivientes y muchas veces en ellos pasan desapercibidas o con síntomas muy leves.

En el niño pequeño la sintomatología es inespecífica pudiendo presentarse como fiebre, rechazo del alimento, vómitos, diarrea, rinitis, dificultad respiratoria, pero con frecuencia motiva ingreso hospitalario para evaluación y vigilancia.

#### ***¿Qué implica este estudio?***

Si usted acepta participar en este estudio, desde el momento del nacimiento haremos un seguimiento clínico de su hijo a lo largo de sus primeros 18 meses de vida.

Realizaremos un seguimiento en la Consulta de Neonatología (aproximadamente a los 15 días-1 mes, a los 3, 6, 12 y 18 meses). En caso de precisar ingreso por infección respiratoria, se le recogerá un aspirado nasofaríngeo para estudio virológico.

#### ***¿Por qué pedimos que deje a su hijo participar en este estudio?***

Este estudio nos permitirá determinar la incidencia real de las infecciones respiratorias en los primeros 18 meses de vida de los lactantes, si es necesario llevar a cabo una vigilancia más estrecha en estos niños, así como saber si se beneficiarían de determinadas vacunas frente a virus respiratorios.

#### ***¿Tiene que dejar a su hijo participar?***

Es decisión suya que su hijo participe o no. Si decide no dejar a su hijo participar, su decisión no influirá en el trato que reciba su hijo por parte del médico. Si decide que tome parte le será entregada esta hoja de información que deberá guardar y se le pedirá que firme un consentimiento. Será libre de abandonar el estudio en cualquier momento, sin dar ninguna explicación para ello. Esto no influirá en los cuidados médicos que usted o su hijo reciban.

***¿Qué le supondrá a su hijo la participación?***

Su hijo participará en el estudio durante aproximadamente 18 meses. En caso de ingreso por infección respiratoria, se le recogerá una muestra de aspirado nasofaríngeo.

***¿Qué tiene que hacer?***

Durante el tiempo que dura el estudio continuará con las revisiones periódicas que le correspondan en la Cta. Neonatología y las que le realizará su médico de cabecera para control de peso y talla, pautas de alimentación, exploración física y vacunación correspondiente en su Centro de Salud.

***¿Qué más necesita saber?***

Si usted acepta que su hijo participe en el estudio toda la información recogida se mantendrá en estricta confidencialidad. Ninguna información que identifique a su hijo será distribuida fuera del hospital. Si los resultados del estudio son publicados, la identidad de su hijo se mantendrá en secreto. Mediante la firma de este consentimiento informado, usted autoriza a estas personas para que tengan acceso a sus datos.

El investigador responsable podrá retirar a su hijo del estudio por las razones que él considere oportunas.

Todas las pruebas y procedimientos se realizarán gratuitamente. Su médico de cabecera será informado de la participación de su hijo en este ensayo.

***¿Quién es responsable de este estudio?***

Dra. Iciar Olabarrieta Arnal

Teléfono: Secretaría de Pediatría 914818460  
91.481.80.00 Extensión 8144 o 8235/ Busca 5050  
91.481.84.68

Dirección: Hospital Severo Ochoa  
Unidad de Pediatría y Neonatología.  
Avda. Orellana s/n.  
28911 Leganés. Madrid

## 2. CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Yo.....DNI: .....

En calidad de .....  
(relación con el participante)

de.....  
(nombre del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido la suficiente información sobre el estudio
- He hablado con: .....  
(nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos

Y presto mi conformidad para que.....  
(nombre del participante)

participe en este estudio.

Firma del representante:

Fecha:

**ANEXO 3: DOCUMENTO DE RECOGIDA DE DATOS****1. CUESTIONARIO A RELLENAR AL NACIMIENTO (A RELLENAR EN MATERNIDAD)**

INICIALES DEL RECIÉN NACIDO:

Nº HISTORIA:

FECHA NACIMIENTO:

TFNO:

**ANTECEDENTES FAMILIARES**

- Nº Historia madre:
- Edad madre:
- País de origen:
- Gestaciones/Abortos/Vivos:
- Enfermedades interés:
- Tabaco: Embarazo  SI  NO  
Fumadores en domicilio  SI  NO
- Hermanos (nº):
- Antecedentes de asma/atopia

	ASMA	ATOPIA (dermatitis, polinosis, rinitis...)
MADRE		
PADRE		
HERMANOS		

**ANTECEDENTES EN PERIODO NEONATAL:**

- Edad gestacional:
- Peso: (percentil) Talla: (percentil) PC: (percentil)
- Tipo de Parto: eutócico / instrumental / cesárea
- Maduración pulmonar con corticoides:
- Gemelar:
- Ingreso en periodo neonatal:  SI  NO
- Taquipnea transitoria del nacimiento/Enfermedad membrana hialina:  SI  NO
- CPAP:  SI  NO
- Ventilación Mecánica :  SI  NO
- Alimentación en periodo neonatal: Lactancia materna exclusiva /Fórmula artificial/ /mixta

ANEXOS

**2. CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO 18 MESES DE VIDA: (A RELLENAR EN CONSULTA NEONATOLOGÍA)**

15 ddv-1 mes	-LM : <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO. Exclusiva: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Vacunas: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Proc intercurrentes respiratorios: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Ingresos por inf respiratoria: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Guardería: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Dermatitis atópica: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Alergia alimentaria: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
2-3 meses	-LM : <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO. Exclusiva: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Vacunas: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Proc intercurrentes respiratorios: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Ingresos por inf respiratoria: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Guardería: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Dermatitis atópica: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Alergia alimentaria: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
6 meses	-LM : <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO. Exclusiva: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Vacunas: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Proc intercurrentes respiratorios: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Ingresos por inf respiratoria: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Guardería: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Dermatitis atópica: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Alergia alimentaria: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
12 meses	-LM : <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO. Exclusiva: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Vacunas: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Proc intercurrentes respiratorios: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Ingresos por inf respiratoria: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Guardería: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Dermatitis atópica: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Alergia alimentaria: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
18 meses	-LM : <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO. Exclusiva: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Vacunas: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Proc intercurrentes respiratorios: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Ingresos por inf respiratoria: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Guardería: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Dermatitis atópica: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO -Alergia alimentaria: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

**3. CUESTIONARIO A RELLENAR EN CASO DE INGRESO POR INFECCIÓN RESPIRATORIA (A RELLENAR EN PLANTA DE PEDIATRÍA)**

**CÓDIGO IDENTIFICACIÓN PACIENTE:**

**NºHistoria:**

Fecha de Ingreso:

Fecha de alta (por causa respiratoria):

Temperatura máxima alcanzada: Duración de la fiebre (desde el comienzo):

SatO<sub>2</sub> mínima:

Duración de la oxigenoterapia:

Oxígeno alto flujo: SI / NO

Duración oxígeno alto flujo:

Necesidad de UCI: SI / NO

Ventilación mecánica: SI/NO

Duración:

Tratamiento antibiótico: SI / NO Motivo antibiótico:

Radiografía de tórax:

-normal

-infiltrados perihiliares/peribronquiales

**DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:**

Otros Diagnósticos:

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:**

Hemograma:

Hemocultivo:

PCR:

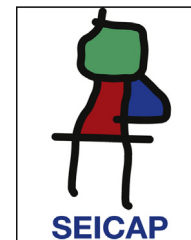
PCT:

Otros:

**ASPIRADO NASOFARÍNGEO:**



**Allergologia et  
immunopathologia**  
Sociedad Española de Inmunología Clínica,  
Alergología y Asma Pediátrica  
[www.elsevier.es/ai](http://www.elsevier.es/ai)



## ORIGINAL ARTICLE

## Hospital admission due to respiratory viral infections in moderate preterm, late preterm and term infants during their first year of life



I. Olabarrieta<sup>a</sup>, E. Gonzalez-Carrasco<sup>a</sup>, C. Calvo<sup>a</sup>, F. Pozo<sup>b</sup>,  
I. Casas<sup>b</sup>, M.L. García-García<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Neonatology and Department of Pediatrics, Severo Ochoa Hospital, Leganés, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Influenza and Respiratory Viruses Laboratory, National Centre of Microbiology, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Received 5 April 2014; accepted 30 June 2014

Available online 8 November 2014

**KEYWORDS**

Moderate preterm;  
Late preterm;  
Respiratory viral  
infections

**Abstract**

**Background:** Respiratory viral infections are a major cause of hospitalisation in infants <1 year and might cause severe symptoms in preterm infants. Our aim was to analyse admissions due to respiratory infections in moderate, late and term infants, and to identify risk factors for hospitalisation in preterm versus term.

**Methods:** Prospective study in a cohort of moderate and late preterm, and term infants born between October/2011 and December/2012. Admissions due to respiratory infections during the first year of life were analysed and compared among moderate (32–33), late (34–36) and term infants. Sixteen respiratory viruses were detected by RT-PCR. Clinical data were collected. **Results:** 30 (20.9%) out of 143 preterm infants required admission for respiratory infection, versus 129 (6.9%) of 1858 term infants born in the same period ( $p < 0.0001$ , OR: 3.6 CI 2.0 to 5.0). Hospitalised children had a higher prevalence of hyaline membrane disease (HMD) at birth ( $p < 0.001$ , OR: 7.7 CI: 2.121 to 27.954) and needed more mechanical ventilation ( $p < 0.001$ , OR: 5.7 CI: 1.813 to 18.396). Virus was identified in 25/30 (83%) preterm babies, and in 110/129 (85%) term infants. The most frequent viruses in preterm infants were RSV (76%) rhinovirus (20%). Clinical and epidemiological characteristics among term and preterm infants were similar.

**Conclusions:** The risk of respiratory admissions during the first year of life is up to 3.6 times higher in moderate and late preterm. Once admitted, clinical features of respiratory episodes requiring hospitalisation are similar among term and preterm infants. Hyaline membrane disease and mechanical ventilation were also risk factors for respiratory admissions.

© 2014 SEICAP. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Corresponding author.

E-mail address: [marialuz.hso@gmail.com](mailto:marialuz.hso@gmail.com) (M.L. García-García).

## Introduction

Respiratory tract viral infection continues to be among the most common reasons for visits to the emergency department and hospitalisation in children, particularly in the case of infants younger than one year. These infections can cause severe symptoms in preterm infants, such as respiratory distress with high morbidity and mortality. Lower respiratory viral infections (LRTI), especially due to respiratory syncytial virus (RSV), are the leading cause of hospital admissions among infants.<sup>1</sup> Having a history of prematurity (less than 32 weeks of gestational age) is a risk factor for severe LRTI in early childhood, and late preterm babies have been considered in the same risk group.<sup>2</sup> Nevertheless, this issue is under investigation and some research groups have not found a higher risk in late preterm infants (more than 336 weeks of gestational age (GA)).<sup>3</sup> Respiratory distress syndrome at birth could be a risk factor for hospitalisation in this group.<sup>4</sup> Other authors have not found association between prematurity and hospitalisation during the first two years of life.<sup>5</sup>

Throughout the years, clinicians have considered respiratory syncytial virus followed by influenza as the most common pathogens responsible for respiratory infections. Over the past decade, new viruses have been discovered through more specific testing. This includes human metapneumovirus (HMPV), rhinovirus (RV), human bocavirus (HBoV) and others.<sup>6</sup>

We designed a prospective study in a cohort of moderate-late preterm and term infants. Our aim was to evaluate incidence and clinical characteristics of hospitalisation due to respiratory tract infections associated to a panel of 16 different respiratory viruses during the first year of life.

## Patients and methods

This was a systematic prospective study conducted at Severo Ochoa Hospital (Leganes, Madrid, Spain) to assess the incidence, epidemiology and clinical characteristics of respiratory viral infections that needed hospitalisation in a cohort of moderate and late preterm infants during the first year of life. 143 preterm infants born between 32<sub>0</sub> and 36<sub>6</sub> weeks were followed up by phone, and hospitalisation incidence due to respiratory viral infections was compared with the 1858 term babies born during the same period in our hospital. The enrolment period was October 2011 to December 2012. The study was funded by FIS (Fondo de Investigaciones Sanitarias – Spanish Health Research Fund) Grant 09/00246 and approved by The Medical Ethics Committee. Parents were informed and consent was obtained.

## Clinical assessment

Patients hospitalised due to respiratory symptoms were evaluated by an attending physician. During the hospital stay, and as part of the study, a physician filled out a study-questionnaire with the following variables: age, sex, clinical diagnosis, history of prematurity and underlying chronic diseases, need for oxygen therapy assessed by transcutaneous oxygen saturation, axillary temperature  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , presence of infiltrates/atelectasis in radiographs, administration of antibiotic therapy, duration of hospital stay, total white

blood cell (WBC) count, C-reactive protein (CRP) serum values, and result of blood culture if performed. Oxygen therapy was provided in order to achieve oxygen saturation  $\geq 94\%$ .

*Upper respiratory tract infection* (URTI) was defined as the presence of rhinorrhoea and/or cough in the absence of wheezing, dyspnoea, crackling rales or use of bronchodilator, with or without fever. The classic criteria, presence in an initial episode of acute onset expiratory dyspnoea with previous signs of viral respiratory infection (whether or not this was associated to respiratory distress or pneumonia), were applied in diagnosing *bronchiolitis*.<sup>7</sup> Children with wheezing, breathlessness and obstruction of the airways, in whom similar episodes had previously been diagnosed and treated by a physician, were diagnosed as *recurrent wheezing*. Cases with focal infiltrates and consolidation in chest radiographs, in the absence of wheezing, were classified as *pneumonia*.

Only infants born before 28 weeks of GA receive treatment with palivizumab.

## Virological study

Specimens of nasopharyngeal aspirates (NPA) were taken from each patient upon admission and sent for virological study at the Respiratory Virus and Influenza Unit (WHO-National Influenza Centre-Madrid, ISCIII, Madrid, Spain). Specimens were processed within 24 h of collection. Three RT-nested PCR assays were performed to detect a total of sixteen respiratory viruses. In these assays, reverse transcription (RT) and first amplification round were carried out in a single tube using the Qiagen<sup>®</sup> OneStep RT-PCR kit (Qiagen, Hilden, Germany). Influenza A, B and C viruses were detected using a previously described method including the primer sets specific to amplify influenza viruses in a multiplex PCR assay.<sup>8</sup> From 2003, this assay was used directly in respiratory samples as the routine method for the establishment of primary influenza A, B and C diagnosis at the National Influenza Centre-Madrid. A second multiplex PCR was used to detect parainfluenza viruses 1–4, human coronaviruses 229E and OC43, enteroviruses and rhinoviruses.<sup>9</sup> Presence of RSV-A and B types, HMPV, HBoV and adenoviruses were investigated by a third multiplex RT-nested PCR method.<sup>10</sup>

An internal amplification control was included in the reaction mixture to exclude false-negative results due to specimen inhibitors and/or extraction failure. Given the high sensitivity of nested PCR, precautions had to be taken to prevent reaction tubes from becoming contaminated with previously amplified product as well as to protect target RNA, or DNA, from other specimens and controls. All procedures were performed in safety cabinets located in separated laboratories, all well away from the area where amplified products were analysed. Detection levels of 0.1 and 0.01 TCID<sub>50</sub> of influenza A and B viruses and 1–10 molecules of cloned amplified products of influenza C virus, RSV A and B, and adenovirus serotype 1 were achieved.

## Statistical analysis

Incidence and clinical characteristics of infections in preterm babies were compared with those associated to



**Table 1** Frequency of viruses detected in hospitalised preterm and term infants.

Virus	Preterm infants <i>n</i> = 25	Term infants <i>n</i> = 110	<i>p</i>
Respiratory syncytial virus	21 (84%)	80 (72%)	NS
Rhinovirus	6 (24%)	30 (27%)	NS
Adenovirus	3 (8%)	7 (6%)	NS
Bocavirus	0	5 (4%)	NS
Parainfluenza	0	7 (6%)	NS
Influenza	0	2 (1.8%)	NS
Human metapneumovirus	2 (8%)	5 (4%)	NS
Coronavirus	0	7 (6%)	NS
Co-infections	8 (32%)	31 (28%)	NS

term infants. Values were expressed as percentages for discrete variables, or as mean and standard deviation for continuous variables. Clinical characteristics and laboratory variables were compared using the Student's *t* test, the Mann-Whitney *U* test, the  $\chi^2$  test, and Fisher's exact test. A two-sided value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. All analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), Version 21.0.

## Results

During the study period, 143 preterm infants were born, of whom 30 (20.9%) required admission for respiratory infection, compared with 129 (6.9%) of 1858 term infants born in the same period ( $p < 0.0001$ , OR 3.6 CI 2.0 to 5.0). The gestational age between the 143 preterm babies was 32<sub>0</sub>–33<sub>6</sub> (moderate preterm) in 30 cases (21%) and 34<sub>0</sub>–36<sub>6</sub> (late preterm) in 113 (79%) cases. 33% (10 cases) of the moderate preterm infants required hospitalisation versus 18% (20 cases) of the late preterm babies. A viral agent was identified in 25 of the 30 (83%) episodes in preterm babies, and in 110 of the 129 (85%) of the episodes in term infants. The virus most frequently involved in the preterm infants was RSV (76%) followed by rhinovirus (20%) (Table 1). We detected co-infections in 10% of the cases in moderate preterm babies, in 35% of late preterm infants, and in 25% of those born at term. The most frequent associations were RSV with adenovirus and rhinovirus. We found no differences in the aetiology of infections in preterm and term infants.

Clinical characteristics of the episodes in the preterm group are described in Table 2. The average age at admission was  $5 \pm 3.5$  months, gestational age at birth  $34.4 \pm 1.5$  weeks, birth weight  $2246 \pm 469$  g and male predominance (56%). 68% of those with respiratory infection had a history of having been admitted at birth. Fever was present in 56% and 28% showed pulmonary infiltrates on chest radiography. 68% of them received treatment with epinephrine, 12% with salbutamol and 20% did not receive bronchodilators. 80% of them required oxygen therapy, 24% of them with high-flow system. The average length of hospital stay was  $5.43 \pm 4.29$  days. Four preterm infants required admission to intensive care unit (2.79%), all due to RSV infection. The most frequent diagnosis was bronchiolitis.

We compared clinical and epidemiological characteristics of episodes among term and preterm infants (Table 2),

and we found no statistically significant differences in the parameters studied. 24 patients required admission to intensive care unit, of whom one (10%) was moderate preterm, five (25%) late preterm and 18 (13.9%) were born at term. 25% of them had a personal history of adaptive respiratory distress ( $p < 0.05$ , OR 2.6 CI 1.238 to 5.827) (Table 3). 66% were younger than a month old on admission to intensive care. None had presented respiratory virus infection during their admission to the neonatal unit. No significant differences were found between the number of moderate and late preterm infants who needed ICU admission.

## Risk factors of admission in preterm infants

The clinical and demographic characteristics of the group of preterm infants who required hospitalisation ( $n = 30$ ) are shown in Table 4 and compared with the other preterm infants ( $n = 113$ ). There was no difference in mean gestational age at birth; sex; weight; being born by caesarean section; being twins; having received antenatal steroids or having suffered adaptive respiratory distress at birth. Children required admission presented more frequently hyaline membrane disease (HMD) at birth ( $p < 0.001$ , OR 7.7 CI: 2.121 to 27.954) and needed mechanical ventilation ( $p < 0.001$ , OR 5.7 CI: 1.813 to 18.396).

## Discussion

We present a cohort of preterm and term infants which has been studied prospectively. Respiratory viral infections of enough severity to require admission have been analysed, and a complete panel of viruses has been detected. In our series, preterm infants between 32<sub>0</sub> and 36<sub>6</sub> weeks have a higher incidence of admission because of respiratory viral tract infections than term infants. When they were compared with term infants, moderate and late preterm infants have 3.6 times higher risk of requiring admission for respiratory infection during the first year of life ( $p < 0.001$ ). This risk is further increased if during the neonatal period they presented hyaline membrane disease and/or needed invasive mechanical ventilation ( $p < 0.001$ ). Nevertheless, once admitted, the clinical features of respiratory infection episodes requiring hospitalisation are similar among those born at term and preterm. Severity indicators are similar, included the need for intensive care unit admission.

**Table 2** Clinical characteristics associated with infections in preterm and term infants.

Clinical feature	Moderate preterm (n = 10)	Late preterm (n = 20)	Term (n = 129)	p
Hospitalisation rate	10/30 (33%)	20/113 (17.6%)	129/1858 (6.9%)	<0.0001
Temperature > 37.9°C	4 (40%)	8 (40%)	51 (39%)	NS
Hypoxia (SatO <sub>2</sub> <95%)	8 (80%)	18 (72%)	89 (71%)	NS
Abnormal chest radiograph	4 (40%)	6 (35%)	21 (36%)	NS
Antibiotic treatment	1 (10%)	1 (5%)	18 (13%)	NS
High flow oxygenotherapy	1 (10%)	5 (25%)	22 (17%)	NS
<i>Diagnosis</i>				
Recurrent wheezing	2 (20%)	2 (10%)	15 (11.6%)	NS
Bronchiolitis	6 (60%)	17 (85%)	95 (73%)	NS
URTI	2 (20%)	1 (5%)	7 (5.4%)	NS
Age (months)	3.9 ± 3.3	3.6 ± 3.5	2.8 ± 2.7	NS
Hospital stay (days)	5.1 ± 2.5	4.1 ± 2.3	4.8 ± 2.2	NS
Fever duration (days)	1.2 ± 0.8	1 ± 1.8	1 ± 1.4	NS
Hypoxia duration (days)	2.6 ± 2.9	2.4 ± 2.6	2.8 ± 2.7	NS
Admission to PICU	1 (10%)	5 (25%)	18 (13.9%)	NS

PICU: paediatric intensive care unit, URTI: upper respiratory tract infections.

**Table 3** Clinical characteristics of the patients who require paediatric intensive care (PICU) admission or not.

	PICU admission (n = 24)	No PICU (n = 135)	p
HMD	0	6 (4.4%)	NS
Transient distress	6 (25%)	11 (8%)	0.018
RSV infection	19 (79%)	82 (63%)	NS
Rhinovirus infection	7 (29%)	28 (21%)	NS

HMD: hyaline membrane disease.

Taken together, the results of the published studies suggest that birth between 32<sub>0</sub> and 36<sub>6</sub> weeks GA is a very important risk factor for respiratory morbidity during infancy and early childhood. The physiological deficiencies that result from incomplete lung development are likely to account for the early morbidity and vulnerability to infection.<sup>11</sup> A modest but growing body of literature has

documented the broad range of complications that late-preterm infants may experience. Colin et al.<sup>11</sup> in a review of the literature, found 24 studies, 16 of which were retrospective population-based cohort studies; and eight were observational, most of which focused on RSV infection. They found that infants born at 32–36 weeks GA, experience substantial respiratory morbidity compared with term

**Table 4** Epidemiological and clinical characteristics during neonatal period of the preterm infants who require hospitalisation or not.

	Hospitalised infants (n = 30)	Non-hospitalised (n = 113)	p
GA (weeks)	34.5 ± 1.5	34.9 ± 1.2	NS
Males	18 (60%)	57 (50.5%)	NS
Weight (grams)	2247 ± 432	2334 ± 428	NS
Caesarean delivery	12 (40%)	48 (43%)	NS
Twinship	5 (16.6%)	31 (28%)	NS
Antenatal corticosteroids	7 (23%)	22 (20%)	NS
Resuscitation at birth	6 (20%)	22 (20%)	NS
Transient distress	7 (23%)	23 (21.2%)	NS
HMD	7 (23%)	3 (3%)	<0.001
Mechanical ventilation (MV)	7 (23%)	4 (4%)	<0.001
NMV	3 (10%)	14 (13%)	NS

GA: gestational age, HMD: hyaline membrane disease, NMV: non-invasive mechanical ventilation.

infants. Respiratory distress syndrome at birth has been described as a risk factor for hospitalisation in the first year of life.<sup>4</sup> Also, in our patients, infants with HMD and needing mechanical ventilation were more frequently hospitalised and probably are the group which needs most attention.

There are different studies about the severity of RSV infections in preterm infants. Horn and Smout<sup>12</sup> found that infants between 32 and 35 weeks GA, had a higher risk of severe outcomes than term infants, because they needed more frequent intensive care admission and mechanical ventilation. In our experience, with the limitation of the small number of preterm infants, we did not find any differences in the frequency of PICU admission in preterm and term infants. Clinical characteristics of the episodes in hospitalised infants were similar for preterm and term infants.

Although RSV infections have been frequently studied, we have found only limited information about other viruses and preterm infants. In our series, rhinovirus is the second virus associated with respiratory viral infections in this group of patients. Additionally, we have seen no differences in severity of infections or need for intensive care unit admission, neither between preterm and term infants nor between RSV and rhinoviruses. Miller et al.<sup>13</sup>, in Argentina, found that HRV is the most frequent agent identified in very low birth weight during the first year of life, and it is also more frequently responsible for hospitalisations than RSV. Bronchopulmonary dysplasia and absence of breast feeding were risk factors for hospitalisation. These patients did not receive palivizumab.

Finally, we think that rhinoviruses are as important as RSV, and special attention must be paid in this group of patients. Nevertheless, the number of preterm infants in our series is small, and large prospective studies including all the respiratory viruses are necessary to clarify the role of the other viruses in hospitalisations of preterm infants in early infancy.

## Ethical disclosures

**Patients' data protection.** Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work centre on the publication of patient data and that all the patients included in the study have received sufficient information and have given their informed consent in writing to participate in that study.

**Right to privacy and informed consent.** The authors have obtained the informed consent of the patients and/or subjects mentioned in the article. The author for correspondence is in possession of this document.

**Protection of human subjects and animals in research.** The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this investigation.

## Funding

This work was partially supported by ISCIII, Fondo de Investigaciones Sanitarias grant PI 09/00246, PI12/012.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## References

- Underwood MA, Danielsen B, Gilbert WM. Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. *J Perinatol.* 2007;27:614–9.
- Resch B, Paes B. Are late preterm infants as susceptible to RSV infection as full term infants? *Early Hum Dev.* 2011;87 Suppl. 1:S47–9.
- Lanari M, Adorni F, Silvestri M, Coscia A, Musicco M, Italian Study Group on Risk Factors for RSV-related Hospitalization. The multicenter Italian birth cohort study on incidence and determinants of lower respiratory tract infection hospitalization in infants at 33 weeks GA or more: preliminary results. *Early Hum Dev.* 2011;87 Suppl. 1:S43–6.
- Szabo SM, Gooch KL, Korol EE, Bradt P, Vo P, Levy AR. Respiratory distress syndrome at birth is a risk factor for hospitalization for lower respiratory tract infections in infancy. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:1245–51.
- Banerji A, Greenberg D, White LF, Macdonald WA, Saxton A, Thomas E, et al. Risk factors and viruses associated with hospitalization due to lower respiratory tract infections in Canadian Inuit children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:697–701.
- Brodzinski H, Ruddy RM. Review of new and newly discovered respiratory tract viruses in children. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25:352–63.
- McConnochie K. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child.* 1983;137:11–3.
- Coiras MT, Perez-Brena P, Garcia ML, Casas I. Simultaneous detection of influenza A B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol.* 2003;69:132–44.
- Coiras MT, Aguilar JC, Garcia ML, Casas I, Pérez-Breña P. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol.* 2004;72:484–95.
- Calvo C, Pozo F, García-García ML, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, Casas I. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Pediatr.* 2010;99:883–7.
- Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2010;126:115–28.
- Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr.* 2003;143 5 Suppl.:S133–41.
- Miller EK, Bugna J, Libster R, Shepherd BE, Scalzo PM, Acosta PL, et al. Human rhinoviruses in severe respiratory disease in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2012;129:e60–7.

