

Manifestaciones clínicas de gravedad y codetección viral en infección respiratoria aguda baja

Maria Katherine Sierra-Echeverri¹; Ofelia Perez-Lopera¹, Claudia P Beltran-Arroyave^{1,2}, Julian Galvis³, Ivan D. Florez^{1,4,5}

1 Universidad de Antioquia, Departamento de Pediatría, Medellín

2 Clínica El Rosario, sede Tesoro, Clinica del Prado, Medellín

3 Laboratorio Médico de Referencia, Medellín

4 Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Clinica Las Americas- AUNA, Medellin, Colombia

5 School of Rehabilitation Science, McMaster University, Hamilton, Canada

Address correspondence to: Ivan D. Florez; MD, MSc, PhD; Department of Pediatrics, Universidad de Antioquia, Calle 67 No. 53-108, Medellín, Antioquia 050001, Colombia; Phone number: +57 604 219 2480; Email. ivan.florez@udea.edu.co

Conflictos de Intereses: los autores no declaran ningún interés relacionado con el tema de este proyecto

Abstract

Introducción:

Con el avance de la biología molecular para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, se reporta cada vez más en niños con neumonía co-detecciones virus/bacterias, virus/virus, pero su significancia clínica no es clara a pesar que se establecen hipótesis de interacción positiva entre algunos de estos microorganismos y desenlaces graves. Nuestro objetivo fue establecer la asociación entre las co-detecciones virales y gravedad en niños menores de 5 años hospitalizados con sospecha de neumonía viral.

Métodos:

Estudio de casos y controles. La población fueron niños hospitalizados entre septiembre de 2019 y junio de 2022 en la Clínica El Rosario-Tesoro, Medellín, Colombia con sospecha de diagnóstico de neumonía definida clínicamente, y detección de al menos un virus respiratorio mediante PCR Multiplex anidada (Panel Film Array Respiratorio Biomeriux®). Los casos corresponden a niños que cumplieran con la definición de gravedad (neumonía complicada, complicaciones intra o extrapulmonares, uso de vasopresores, cánula de alto flujo o ventilación mecánica). Se realizó análisis bivariado para calcular los Odds Ratio (OR) crudos y en análisis multivariado, por medio de la regresión logística binaria se construyeron modelos con fines explicativos para el cálculo del OR ajustado por variables clínicas relevantes y probables variables de confusión.

Resultados:

Se incluyeron 561 pacientes, 224 (39.9%) eran menores de un año y 239 (42.6%) tenían comorbilidades, asma fue la más frecuente (137; 24.4%). Un total de 175 pacientes (31.2%) requirieron ingreso a UCIP/UCEP y uno falleció. Tuvieron detección de dos o más virus, 223 niños (39.8%) y 198 (35.3%) requirieron cánula de alto flujo, el 4.6% (n=26) requirieron ventilación mecánica no invasiva (VMI) o invasiva (VMI). El virus más detectado fue Rhinovirus (49.1%), seguido de Virus Respiratorio Sincitial (VRS) (37.6%). Las codetecciones de patógenos virales se presentaron con una frecuencia del 39.8% (n=223); siendo las combinaciones de Rhinovirus con VRS (19.3%), con Adenovirus (7.6%) y con SARS-CoV-2 (5.8%) las más frecuente. En el análisis multivariado, se encontró que los niños menores a un año de edad presentaron un riesgo mayor de estar graves (ORa = 2.8, IC 95= 1.8 - 4.5) respecto a los niños mayores de 2 años. En la población específica de menores de 1 año observamos que la codetección de patógenos virales se asocian con un mayor riesgo de gravedad (ORa = 2.7, IC 95% 1.1 - 6.8). Los antecedentes de bronquiolitis (ORa = 1.2, IC 95% 0.2 - 6.6), asma (ORa = 1.3, IC 95% 0.2 - 7.5) y prematuridad (ORa = 0.9, IC 95% 0.2 - 3.3) no incrementan la probabilidad para el desenlace de gravedad.

Conclusión:

La detección de dos o más virus en niños menores de 1 año de edad con sospecha de neumonía viral está relacionada con una mayor gravedad de la enfermedad.

1. Introducción

La infección respiratoria aguda (IRA) es uno de los principales motivos de consulta en los servicios de urgencias y representa la primera causa de morbimortalidad en niños menores de 5 años, y especialmente en aquellos menores de 1 año de edad [1]. Este problema de salud también incide considerablemente en las ausencias escolares, ocasionando entre el 60% y el 80% de éstas en el mundo [2].

La IRA baja engloba principalmente dos condiciones clínicas: la bronquiolitis y la neumonía; los virus respiratorios son los microorganismos predominantes [4] pero el diagnóstico etiológico es difícil y se plantean retos a la hora de la interpretación de las pruebas microbiológicas; las pruebas de mayor disponibilidad son a partir de técnicas de inmunocromatografía e inmunofluorescencia (IFI) y las pruebas basadas en biología molecular, si bien han demostrado mejor rendimiento diagnóstico para la identificación de microorganismos requieren una interpretación cautelosa ya que la detección de estos no refleja necesariamente una infección [5].

La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) Multiplex anidada, Biofire® FilmArray™ (FA) panel respiratorio RP 2.1, permite la detección del material genético de diversos virus y bacterias atípicas asociados con infecciones del tracto respiratorio. Se han reportado sensibilidades y especificidades altas de FA para la identificación/detección de influenza A y B, virus respiratorio sincitial (VRS) y metapneumovirus (entre 91 y 96% de sensibilidad y 98 y 100% de especificidad) con menor precisión para adenovirus (sensibilidad 66%, especificidad 99%) [6]. Sin embargo, una limitación importante es que las muestras para FA son recolectadas del tracto respiratorio superior, y la detección de microorganismos puede corresponder a colonización o infección previa, por lo que la utilidad clínica para confirmar el diagnóstico etiológico es discutible.

Con el desarrollo de pruebas de diagnóstico molecular y posibilidad de mejor identificación de microorganismos, se ha reportado codetecciones con mayor frecuencia, y el impacto clínico de estas aun sigue siendo controversial. Algunos estudios han reportado que la detección simultánea de dos o más virus, o de virus y bacterias en el FA, se relaciona con mayor morbilidad y estancias hospitalarias prolongadas [7-8]. Mientras que otros no han encontrado una asociación significativa entre las codetecciones y los desenlaces clínicos[9]

Por esta razón, nos propusimos establecer la asociación de los resultados de codetecciones virales analizadas por PCR múltiple del TRS y las manifestaciones clínicas de gravedad, en niños hospitalizados por diagnóstico de neumonía viral entre septiembre de 2019 a junio de 2022 en una clínica de alta complejidad en la ciudad de Medellín.

2. Métodos

2.1 Diseño, criterios de elegibilidad y escenario del estudio

Este fue un estudio observacional analítico de casos y controles en una población de niños entre 1 y 60 meses hospitalizados con sospecha de neumonía viral, atendida en la clínica el Rosario (Sede Tesoro) en Medellín, entre septiembre del 2019 a junio del 2022 a quienes se les realizó una prueba FA respiratorio con un resultado positivo para uno o más virus. La institución cuenta desde marzo de

2020 con un programa de uso racional de antimicrobianos y dispone de un protocolo para el diagnóstico y manejo de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que incluye la solicitud de prueba molecular FA respiratorio para aquellos pacientes con sospecha clínica de neumonía viral que requieran hospitalización y en los que haya dudas sobre la etiología. En el caso de niños que requieran ventilación invasiva se prefieren las pruebas endotraqueales con el uso del panel FA neumonía que detecta además otros patógenos bacterianos y genes de resistencia.

Definimos como casos los pacientes que cumplieron la definición de gravedad, es decir, al menos una de las siguientes complicaciones intrapulmonares (derrame pleural, absceso pulmonar, empiema, entre otros) o extrapulmonares (bacteremia, sepsis, falla renal, falla multiorgánica), requerimiento de soporte vasoactivo (cualquier dosis de inotrópico sin límite de tiempo), o ventilatorio (ventilación mecánica invasiva [VMI] o no invasiva [VMNI]), o muerte). Los controles fueron pacientes que no tuvieron ninguno de los criterios anteriores. Excluimos los individuos con información incompleta en la historia clínica o que presentaron un doble registro clínico asociado a la misma enfermedad.

2.2 Desenlace primario y análisis estratificado

El desenlace primario fue la gravedad de los individuos (graves/no graves) en la población de estudio. Se realizó un análisis estratificado de acuerdo con la variable edad en la población conformada por niños menores de 1 año porque se han descrito como la población con mayor riesgo de complicaciones en NAC [10]

Cómo variables explicativas se tuvieron en cuenta características demográficas por ejemplo; edad, categorizada en menores de 1 año, de 1 a 2 años y mayores a 2 años, características clínicas cómo la presencia de comorbilidades, antecedente de asma, bronquiolitis previa, prematuridad, hospitalizaciones en el último mes, tiempo en días del uso de cánula convencional, hallazgos de laboratorio cómo el número de virus detectados en el panel molecular, concentración sérica de la proteína C reactiva (categorizados cómo normales (0.0 - 1.0mg/dl) o alterados si no están en el intervalo biológico de referencia) y recuento de leucocitos en sangre total (categorizado cómo normal (5.0 - 16.0 10*3UL) leucocitosis (>16.0 10*3UL), leucopenia (< 5.0 10*3UL) según valor de referencia.

2.3 Fuentes de información y recolección de la información.

Usamos fuentes de información secundarias provenientes de la historia clínica electrónica (programa Servinte[®]) y del laboratorio clínico de la institución. Construimos un instrumento de recolección con el uso de hojas de cálculos en el programa Microsoft Office Excel (Microsoft Corporation. Microsoft Excel [Internet]. 2018. Available from: <https://office.microsoft.com/excel>)

2.4 Control de sesgos

Para disminuir los riesgos de selección realizamos una prueba piloto para evaluar la pertinencia del instrumento de recolección, con el 27.1% de los registros recolectados. Adicionalmente, el control de calidad de los datos se realizó por un grupo multidisciplinario de expertos (pediatra, infectólogo pediatra y microbiólogo). El control de los sesgos de confusión se realizó mediante el uso de modelos multivariados, contruidos mediante la aplicación de técnicas basadas en modelos lineales generalizados, ajustando los efectos por las posibles variables confusoras.

2.5 Muestra

En este estudio no se realizó un muestreo probabilístico, debido a que se estudió el censo total de la población para el periodo de tiempo definido.

2.6 Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, las variables categóricas se representaron a partir de frecuencias relativas y absolutas en tablas; mientras que las cuantitativas a través de medidas de posición y de dispersión cómo la media y su respectiva desviación estándar (DS) o mediana y el rango intercuartílico (RIC), según la distribución de los datos comprobada mediante la prueba de Shapiro Wilks.

En el análisis bivariado, para establecer la relación entre variables categóricas, se utilizó la prueba de chi cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher (según la frecuencia absoluta observada), y para la comparación de los valores de las variables cuantitativas según la gravedad de los individuos, se utilizó la prueba de U de Mann Whitney. Considerando un valor de p significativo <0.05 .

Finalmente, para la construcción de modelos multivariados con fines explicativos utilizando cómo variable dependiente la gravedad y como variables de respuesta, la edad, comorbilidades, hospitalizaciones previas, tiempo de uso de la cánula convencional, número de virus detectados, proteína C reactiva (PCR) y recuento de leucocitos. Seleccionamos aquellas variables que tuvieran un valor $p < 0.25$ (según el criterio sugerido por Hosmer Lemeshow) cómo candidatas para conformar los modelos. Después se realizaron regresiones univariadas mediante la técnica de la regresión logística binaria y la función de máxima verosimilitud para establecer la significancia de cada coeficiente de regresión (B_i) y definir las variables que componen los modelos finales, se estimaron los OR ajustados con sus respectivos IC 95% y se evaluó la significancia global de los modelos mediante la prueba Omnibus. Adicionalmente, se calculó el coeficiente de determinación y se evaluó la colinealidad entre las variables mediante el factor de inflación de la varianza (VIF menor a 5) y la tolerancia. Los análisis se realizaron en el software “R”, en el entorno “Rstudio”.

2.7 Consideraciones éticas

Este estudio fué aprobado por el comité de ética de la Clínica el Rosario, sede Tesoro, Medellín, Colombia (25 de agosto de 2022).

3. Resultados

Características de los pacientes:

Se revisaron 1627 registros clínicos en el periodo descrito (Año 2019 $n=17$, año 2020 $n= 215$, año 2021 $n= 957$, año 2022 $n= 384$), excluimos 1066 registros porque no cumplían los criterios de inclusión, no tenían requerimiento de oxígeno suplementario, no tenían diagnóstico de neumonía, los datos de la historia clínica eran insuficientes, tenían doble registro médico sobre la misma patología o la prueba de FA respiratorio fue negativa.

Fueron incluidos 561 pacientes, el 56% ($n=314$) eran de sexo masculino y el 41.5% ($n=233$) de los niños eran mayores de 2 años, mientras que los menores de 1 año de edad representaron el 39.9% ($n=224$) de los pacientes. Más de la mitad de los individuos 57.4% ($n=322$) no presentaron alguna comorbilidad y el asma fue la condición más frecuentemente presentada entre los niños con alguna comorbilidad 24.4% ($n=137$) (Tabla 1).

Se observó que el 31.2% (n=175) de los niños debutaron con ingreso a Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) o Unidad de cuidados especiales pediátricos (UCEP). La mediana de la estancia hospitalaria fue 5 días (RIC=5) y el 34.9% (n=196) del total de los individuos cambiaron de servicio hospitalario durante su estancia. (Tabla 1).

Complicaciones

Un total de 126 niños (22.5%) recibieron tratamiento antibiótico por sospecha de infección bacteriana. 1.8% (n=10) de los pacientes cursaron con complicaciones intrapulmonares, dadas por derrame pleural (n=9) y neumotorax (n=1) y un 4.6% (n=26) de los niños presentaron complicaciones extrapulmonares. Además, el 3.2% (n=18) requirieron uso de vasopresores. La mayoría de los niños 98.8% (n=554) requirieron solo cánula de bajo flujo, con una mediana de duración de 3 días (RIC= 2), mientras que 35.3 % (n=198) requirieron cánula de alto flujo (CAF) , y solo 4.6% (n=26) requirieron ventilación mecánica no invasiva (VMI) o invasiva (VMI) (Tabla 1).

Resultados microbiológicos y reactantes de fase aguda

Más de la mitad de los casos 60.2% (n=338) se detectó solamente un virus respiratorio (monodetección), siendo rinovirus el más frecuente 49.1% (n=166) seguido de VRS 37.6% (n=127), metapneumovirus 5.0% (n=17) y SARS-CoV-2 3.6%(n=12) (Figura 1). Las codetecciones virales se presentaron con una frecuencia del 39.8% (n=223), siendo las combinaciones de rinovirus con VRS (19.3%), con adenovirus (7.6%) y con SARS-CoV-2 (5.8%) las más frecuentes, seguidas de las combinaciones de VRS con SARS-CoV-2 (6.7%) (Figura 1).

Respecto a la distribución temporal de las detecciones de virus respiratorios se observó que tanto la frecuencia de aparición de los fenómenos de monodetección como de codetección, incrementaron desde agosto del 2021 hasta junio del 2022, siendo febrero del 2022 el mes con mayor reporte de casos (n=65) (Figura 2).

En cuanto a los resultados de laboratorio, en los pacientes en quienes se evaluó PCR (n=354) el 60.7% (n=215) , tenían valores aumentados, mientras que en los que se evaluó el recuento de leucocitos (n=374), se observó que la mayoría 79.5% (n=275) presentaba valores dentro del intervalo biológico de referencia y sólo el 9.2%, curso con leucocitosis. Se presentó únicamente un caso fatal (Tabla 1).

Gravedad y análisis univariado

La frecuencia de gravedad entre la población general de niños fue del 36.7 % (n=206), las variables que se encontraron relacionadas con la gravedad fueron la edad, el antecedente de bronquiolitis y de hospitalización en el último mes (valor p menor o igual a 0.05). Sin embargo, no se observó relación entre la gravedad y el asma (valor p 0.790, ORc = 0.9, IC 95%=0.6 – 1.4). Algo similar se observó respecto a los valores séricos de la PCR y el recuento de leucocitos (Tabla 2).

Gravedad y análisis multivariado

En los modelos multivariados, con fines explicativos y de ajuste construidos con la información obtenida de la población total de niños, se encontró que los menores de un año de edad presentaban un riesgo mayor de estar graves (ORa = 2.8, IC 95= 1.8 - 4.5) respecto a los niños mayores de 2 años. En cuanto a las comorbilidades, se observó que el antecedente de bronquiolitis se relacionó con una mayor probabilidad de ocurrencia de la gravedad (ORa = 3.6, IC 95% 1.4 - 8.9). Sin embargo, con

relación a las codetecciones (ORa = 1.4, IC 95%=0.9 - 2.0) no encontramos asociación con gravedad en la población general estudiada. El modelo se ajustó por cuatro períodos de tiempo, según los años incluidos para el estudio (Tabla 3).

En cuanto a la población de niños menores de 1 año de edad, casi una cuarta parte de ellos no tenía ninguna comorbilidad (72.8%), pero en quienes la tenían, la prematuridad fue la más frecuente. Encontramos que el 38.8% de los individuos debutaron con ingreso a UCIP o UCEP, y de los que ingresaron a hospitalización general el 11.2% fueron trasladados a esos servicios. El 47.8% requirieron entre CAF y VMNI, y el 6.7% requirieron soporte con VMI. Además un 11.2% de los individuos cursaron con complicaciones intra y extrapulmonares, el 5.8% requirieron de uso de vasopresores y en este grupo etario en específico ninguno tuvo desenlace mortal (Tabla 4).

La única variable que se encontró relacionada con el desenlace de gravedad en la población de niños menores de 1 año fue las codetecciones. A diferencia de la población general de estudio, en este grupo en específico no se observó relación entre el antecedente de hospitalización en el último año o la bronquiolitis con una mayor gravedad (Tabla 5).

Después del ajuste por posibles variables confusoras, en la población específica de menores de 1 año observamos que los fenómenos de codetección de patógenos virales se asocian con un mayor riesgo de gravedad (ORa = 2.7, IC 95% 1.1 - 6.8). Sin embargo los antecedentes de bronquiolitis (ORa = 1.2, IC 95% 0.2 - 6.6), asma (ORa = 1.3, IC 95% 0.2 - 7.5) y prematuridad (ORa = 0.9, IC 95% 0.2 - 3.3) no incrementan la probabilidad de ocurrencia para el desenlace de gravedad (Tabla 6).

4. Discusión

En este estudio de casos y controles, evaluamos 561 niños con sospecha de neumonía viral en quienes se les detectó al menos un virus respiratorio mediante PCR Multiplex anidada. Encontramos que casi el 40% de los casos de las detecciones son codetecciones virales y reportamos un incremento en el riesgo de presentar enfermedad grave en el subgrupo de los menores de un año con codetecciones.

No encontramos una asociación entre la codetección viral y una mayor gravedad clínica en la población general. Sin embargo, al realizar un análisis multivariado específico en menores de 1 año, identificamos que la presencia de cualquier codetección viral se asoció con una mayor gravedad clínica. Esto coincide con hallazgos reportados por Tsou et al, en Estados Unidos entre los años 2015 a 2017. A pesar que los autores sólo consideraron como gravedad el ingreso a unidad de cuidados intensivos en menores de 1 año de edad[11].

El estudio realizado por Le Corre et al. [12] reporta una asociación entre la codetección viral y la gravedad clínica, considerando criterios como una mayor duración de la estancia hospitalaria y el ingreso a UCIP. Sin embargo, es importante destacar las diferencias entre su enfoque y el nuestro. A diferencia de nuestro estudio, en el que no consideramos específicamente la duración de la estancia hospitalaria como objetivo de investigación, ni abarcamos un amplio rango de edad, incluyendo niños menores de 15 años, como sí lo hicieron estos autores en su estudio.

La co-detección viral es frecuente en niños hospitalizados con IRA y se asocia a mayor hospitalización en UCI. Destaca la presencia de HRV/EV en la co-detección viral y una estancia hospitalaria más prolongada. Más estudios son necesarios para definir la relevancia de los virus identificados en co-detección en pacientes pediátricos hospitalizados.

Rhinovirus fue el virus más comúnmente detectado en las monodetecciones, representando el 49.1% de los casos, siendo el más predominante también en las codetecciones, sobre todo con VRS (19.3%) y Adenovirus (7.6%). Estos hallazgos presentan variaciones con respecto a otros estudios. Por ejemplo, el estudio de Kenmoe et al [13], que es una revisión sistemática con metaanálisis, encontró una mayor frecuencia de VRS en monodetecciones (59%) seguido por el Rhinovirus (19%), siendo VRS el mayormente encontrado entre las codetecciones, sobre todo con Rhinovirus (7.1%) y bocavirus (4.5%). Aunque éste sólo incluyó niños menores de 2 años de edad y artículos publicados hasta agosto de 2020.

No encontramos asociación entre alguna combinación específica de virus y gravedad, similar a estudios como el de Sema et al [14], que sugiere que las codetecciones virales no necesariamente se correlacionan con resultados clínicos más graves en comparación con las monodetecciones de Rhinovirus y VRS, aunque si bien fue llevado a cabo igualmente en niños de 1 a 60 meses de edad, fue realizado en otro país (Turquía) y sólo estudió el fenómeno entre los años 2015 al 2018.

En cuanto a la codetección con SARS-CoV-2, no encontramos asociación con gravedad clínica. Sin embargo, investigaciones como el estudio de Rodríguez et al [15], llevado a cabo en España entre los años 2020 a 2023, sugirió que la codetección de SARS-CoV-2, especialmente en combinación con VRS, puede estar asociada con una mayor gravedad de la enfermedad, particularmente en el contexto de ciertas variantes específicas de SARS-CoV-2, como Omicron. No obstante, en nuestro estudio no diferenciamos entre cada una de las variantes de SARS-CoV-2.

Entre las fortalezas de nuestro estudio se encuentra el análisis exhaustivo de múltiples variables, que abarcan aspectos demográficos, clínicos y de laboratorio, que podrían estar asociados con la gravedad de la enfermedad estudiada. Además, se llevó a cabo un análisis multivariado ajustado por posibles variables de confusión, como la presencia de comorbilidades relevantes, incluyendo asma, bronquiolitis, prematuridad o cardiopatías congénitas.

No obstante, este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, es posible que haya otras variables no medidas que podrían influir en los resultados. En segundo lugar, si bien el FilmArray™ respiratorio RP2.1 permite la detección oportuna de patógenos, con una alta sensibilidad y especificidad [6], su positividad no siempre indica una infección activa y no se emplea una muestra directa del tracto respiratorio inferior. Es posible que la detección de ciertos patógenos con dicha prueba refleje infecciones subagudas o previas, incluso con positividad persistente hasta 4 semanas después de la infección inicial [16, 17]. Por lo tanto, es fundamental interpretar siempre los resultados de la prueba en conjunto con la presentación clínica de los pacientes.

En conclusión, en nuestra población de estudio, la detección de dos o más virus en niños menores de 1 año de edad con sospecha de neumonía viral está relacionada con una mayor gravedad de la enfermedad. Sin embargo, para obtener una mejor comprensión del problema, se requiere realizar estudios multicéntricos con una metodología similar, que nos permitan obtener una visión más

amplia de las implicaciones clínicas y epidemiológicas de esta situación en la población mencionada, lo que a su vez podría orientar mejor las estrategias de prevención y su manejo clínico.

5. Conflicto de interés

Los autores declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés.

6. Referencias

[1] Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-completa-neumonia-bronquiolitis.pdf>

[2] I. Sanz Muñoz, M.R. Bachiller Luqueb,d , J.M. Eiros Bouza. Infecciones víricas del tracto respiratorio. *Pediatr Integral* 2021; XXV (1): 13–20.

[3] Ekinçi Sert S, Karagol C, Gungor A, Gulhan B. Comparison of Clinical, Demographic Features, and Costs in Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus, and Viral Co-infections in Children Hospitalized with Viral Infections of the Lower Respiratory Tract. *Jpn J Infect Dis.* 2022 Mar 24;75(2):164-168. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.328. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34470965.

[4] Ngocho JS, Minja L, van der Gaast-de Jongh CE, Rahamat-Langendoen JC, Langereis JD, Mmbaga BT, de Jonge MI. Viral-bacterial (co-)occurrence in the upper airways and the risk of childhood pneumonia in resource-limited settings. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):213-220. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.013. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32533999; PMCID: PMC7392802.

[5] A. Martínez-Roig, M. Salvadó, M.A. Caballero-Rabasco, A. Sánchez-Buenavida, N. López-Segura y M. Bonet-Alcaina. Coinfección vírica en las infecciones respiratorias infantiles. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(1):5–9.

[6] Huang HS, Tsai CL, Chang J, Hsu TC, Lin S, Lee CC. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Oct;24(10):1055-1063. doi: 10.1016/j.cmi.2017.11.018. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29208560; PMCID: PMC7128951.

[7] Brealey JC, Sly PD, Young PR, et al. Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood. *FEMS Microbiol Lett* 2015;362: fnv062.

[8] Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, et al. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax* 2006;61:611–5.

[9]Sanz I, Perez D, Rojo S, Domínguez-Gil M, de Lejarazu RO, Eiros JM. Coinfections of influenza and other respiratory viruses are associated to children. *An Pediatr (Barc)*. 2022;96:334--341.

[10]Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-completa-neumonia-bronquiolitis.pdf>.

[11] P. Tsou, A. Vadivelan, M. Kovvuri, N. Garg, M. Thangavelu, Y. Wang, S. Raj. Association between multiple respiratory viral infections and pediatric intensive care unit admission among infants with bronchiolitis. *Archives de Pediatrie* 27 (2020) 39–44.

[12] Le Corre et al. Relevance of codetection of respiratory viruses in the severity of acute respiratory infection in hospitalized children. *Andes pediater*. 2021;92(3):349-358. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i3.1756.

[13] Kenmoe S, Kengne-Nde C, Ebogo-Belobo JT, Mbagu DS, Fatawou Modiyinji A, Njouom R (2020) Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era. *PLoS ONE* 15(11):e0242302.

[14] Sema Ekinçi Sert, Cuneyt Karagol, Ali Gungor and Belgin Gulhan. Comparison of Clinical, Demographic Features, and Costs in Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus, and Viral Co-infections in Children Hospitalized with Viral Infections of the Lower Respiratory Tract. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 75, 164-168, 2022.

[15] Rodriguez-Fernandez et al. Clinical Relevance of RSV and SARS-CoV-2 Coinfections in Infants and Young Children. *Pediatr Infect Dis J* 2023;XX:00–00.

[16] MJ Loeffelholz , R. Trujillo , RB Pyles , et al. Duración de la eliminación de rinovirus en el tracto respiratorio superior en el primer año de vida. *Pediatría* , 134 (2014) , págs . 1144-1150.

[17] PK Munywoki , DC Koech , CN Agoti , et al. Influencia de la edad, la gravedad de la infección y la coinfección en la duración de la eliminación del virus respiratorio sincitial (VRS). *Epidemiol Infect* , 143 (2015) , págs . 804-8

7. Anexos

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y hallazgos de laboratorio de la población total estudiada.

Variables	n	%
Grupos etarios		
menores a 1 año	224	39.9
1 a 2 años	104	18.5
> 2 años	233	41.5
Sexo		
Femenino	247	44.0
Masculino	314	56.0
Comorbilidades		
Si	239	42.6
No	322	57.4
Asma		
Si	137	24.4
No	424	75.6
Prematuridad		
Si	37	6.6
No	524	93.4
Bronquiolitis previa		
Si	22	3.9
No	539	96.1
Servicio de admisión		
Hospitalización general	386	68.8
UCEP	15	2.7
UCIP	160	28.5
Debut en UCIP o UCEP		
Si	175	31.2
No	386	68.8
Cambio de servicio de hospitalización		
Si	196	34.9
No	365	65.1
Cambio de servicio (UCIP o UCEP a hospitalización)		
Si	174	31.0
No	387	69.0

Cambio de servicio (Hospitalización a UCIP o UCEP)

Si	41	7.3
No	520	92.7

Estancia hospitalaria (días)

	Me	RIC
Tiempo de hospitalización servicio de admisión (n=559)	4.0	3.0
Tiempo de hospitalización segundo servicio (n=196)	3.0	3.0
Tiempo total de hospitalización	5.0	5.0

Sospecha de infección bacteriana/Recibió tratamiento antibiótico

	n	%
Si	126	22.5
No	435	77.5

Infección bacteriana confirmada

Si	26	4.6
No	535	95.4

Neumonía complicada

Si	15	2.7
No	546	97.3

Hallazgos imagenológicos tórax (n=161)

Si	348	84.9
No	62	15.1

Complicaciones intrapulmonares

Si	10	1.8
No	551	98.2

Complicaciones extrapulmonares

Si	26	4.6
No	535	95.4

Requerimiento de vasopresores

Si	18	3.2
No	543	96.8

Hospitalización en el último mes

Si	39	7.0
No	522	93.0

Soporte oxigénico**Suplemento con Cánula convencional**

Si	554	98.8
No	7	1.2

Suplemento con Cánula de alto flujo

Si	198	35.3
----	-----	------

No	363	64.7
Suplemento con VMNI		
Si	4	0.7
No	557	99.3
Suplemento con VMI		
Si	22	3.9
No	539	96.1
Duración del soporte oxigénico (días)		
	Me	RIC
Duración del soporte con cánula convencional (n=554)	3	2
Duración del soporte con cánula de alto flujo (n=198)	4	2
Duración de la VMNI (n=4)	3.5	2.8
Duración de la VMI (n=22)	12	6.8
Microbiológicos		
	n	%
Número de microorganismos aislados		
Monodetección	338	60.2
Codetección	223	39.8
Paraclínicos al ingreso hospitalario		
Niveles séricos de PCR (n=354)		
Normales	139	39.3
Alterados	215	60.7
Valores de leucocitos (n=374)		
Leucocitosis	32	9.2
Leucopenia	39	11.3
Normales	275	79.5
Fallece		
Si	1	0.2
No	560	99.8

UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos, UCEP: Unidad de cuidados especiales pediátricos, VMNI: Ventilación mecánica no invasiva, VMI: Ventilación mecánica invasiva, PCR: Proteína C reactiva.

Tabla 2. Relación entre la gravedad y las variables demográficas, clínicas y los hallazgos de laboratorio con la gravedad en la población total.

Variables	Graves		No Graves		Valor p	ORc	IC 95	
	n	%	n	%			inferior	Superior
Edad								
<= 1 año	107	51.9	117	33.0	<= 0.01	2.4	1.6	3.6
1 a 2 años	35	17.0	69	19.4		1.3	0.8	2.2
> 2 años	64	31.1	169	47.6		ref	-	-
Sexo								
Femenino	89	43.2	158	44.5	0.764	0.95	0.7	1.3
Masculino	117	56.8	196	55.5		ref	-	-
Comorbilidades								
Si	96	46.6	143	40.3	0.144	1.3	0.9	1.8
No	110	53.4	212	59.7		ref	-	-
Asma								
Si	49	23.8	88	24.8	0.790	0.9	0.6	1.4
No	157	76.2	267	75.2		ref	-	-
Bronquiolitis previa								
Si	13	6.3	9	2.5	0.03	2.6	1.1	6.2
No	193	93.7	346	97.5		ref	-	-
Prematuridad								
Si	15	7.3	191	92.7	0.618	1.2	0.6	2.4
No	22	6.2	333	93.8		ref	-	-
Hospitalización en el último mes								
Si	21	10.3	18	5.1	0.02	2.2	1.1	4.2
No	182	89.7	337	94.9		ref	-	-

Duración del soporte con cánula convencional	Me	RIC	Me	RIC	0.01	-	-	-
Microbiológicos	n	%	n	%	Valor p	ORc	IC 95	
Número de microorganismos detectados								
Co-detección	87	42.2	136	38.3	0.36	1.2	0.8	1.7
Monodetección	119	57.8	219	61.7		ref	-	-
Paraclínicos al ingreso hospitalario								
Niveles séricos de PCR (n=354)								
Normales	98	62.4	117	59.4	0.562	ref	-	-
Alterados	59	37.6	80	40.6		1.1	0.7	1.8
Recuento de leucocitos (n= 374)								
Leucocitosis	16	10.5	23	11.9	0.527	1.5	0.7	3.1
Leucopenia	17	11.2	15	7.7		0.9	0.5	1.8
Normales	119	78.3	156	80.4		ref	-	-

PCR: Proteína C reactiva.

Tabla 3. Análisis multivariado: Modelo explicativo de gravedad en la población total estudiada.

Predictor	Bi	Z	p	ORa	IC 95%	
					inferior	Superior
Intercepto	-1.076	4.04	<.001	0.3	0.2	0.6
Grupos Etarios						
1 a 2 años	0.322	1.18	0.238	1.4	0.8	2.4
< 1 año	1.029	4.31	<.001	2.8	1.8	4.5
Bronquiolitis previa	1.27	2.7	0.007	3.6	1.4	8.9
Asma	0.474	1.92	0.055	1.6	1.0	2.6
Hospitalización en el último mes	0.534	1.52	0.129	1.7	0.9	3.4
Co- detecciones	0.314	1.65	0.098	1.4	0.9	2.0

* se ajustó por 4 periodos.

Tabla 4. Características demográficas, clínicas y hallazgos de laboratorio de la población de niños menores a un año de edad.

Variables	n	%
Sexo		
Femenino	98	43.8
Masculino	126	56.2
Comorbilidades		
Si	61	27.2
No	163	72.8
Asma		
Si	10	4.5
No	214	95.5
Prematuridad		
Si	22	9.8
No	202	90.2
Bronquiolitis previa		
Si	8	3.6
No	216	96.4
Servicio de admisión		
Hospitalización general	137	61.2
UCEP	7	3.1
UCIP	80	35.7
Debut en UCIP o UCEP		
Si	87	38.8
No	137	61.2
Cambio de servicio de hospitalización		
Si	102	45.5
No	122	54.5
Cambio de servicio (UCIP o UCEP a hospitalización)		
Si	87	38.8
No	137	61.2
Cambio de servicio (Hospitalización a UCIP o UCEP)		
Si	25	11.2
No	199	88.8
Estancia hospitalaria (días)		
Tiempo de hospitalización servicio de admisión (n=223)	Me	RIC
	5.0	4.0
Tiempo de hospitalización segundo servicio (n=102)	3.0	3.0
Tiempo total de hospitalización	7.0	5.0

Sospecha de infección bacteriana/Recibió tratamiento antibiótico	n	%
Si	53	23.7
No	171	76.3
Infección bacteriana confirmada		
Si	14	6.3
No	210	93.8
Neumonía complicada		
Si	8	3.6
No	216	96.4
Hallazgos imagenológicos tórax (n=161)		
Si	145	90.1
No	16	9.9
Complicaciones intrapulmonares		
Si	3	1.3
No	221	98.7
Complicaciones extrapulmonares		
Si	17	7.6
No	207	92.4
Requerimiento de vasopresores		
Si	13	5.8
No	211	94.2
Hospitalización en el último mes		
Si	18	8.0
No	206	92.0
Soporte oxigénico		
Suplemento con Cánula convencional		
Si	221	98.7
No	3	1.3
Suplemento con Cánula de alto flujo		
Si	103	46.0
No	121	54.0
Suplemento con VMNI		
Si	4	1.8
No	220	98.2
Suplemento con VMI		
Si	15	6.7
No	209	93.3
Duración del soporte oxigénico (días)		
	Me	RIC
Duración del soporte con cánula convencional (n=221)	3	3

Duración del soporte con cánula de alto flujo (n=103)	4	2
Duración de la VMNI (n=4)	3.5	2.8
Duración de la VMI (n=15)	12	6
Microbiológicos	n	%
Número de microorganismos aislados		
Monodetección	147	65.6
Codetección	77	34.4
Paraclínicos al ingreso hospitalario		
Niveles séricos de PCR (n=136)		
Normales	69	50.7
Alterados	67	49.3
Valores de leucocitos (n=134)		
Leucocitosis	13	9.7
Leucopenia	14	10.4
Normales	107	79.9

UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos, UCEP: Unidad de cuidados especiales pediátricos, VMNI: Ventilación mecánica no invasiva, VMI: Ventilación mecánica invasiva, PCR: Proteína C reactiva.

Tabla 5. Análisis bivariado: Relación entre la gravedad y las variables demográficas, clínicas y los hallazgos de laboratorio con la gravedad en individuos menores a un año de edad.

Variables	Graves		No Graves		Valor p	ORc	IC 95	
	n	%	n	%			inferior	Superior
Sexo								
Femenino	49	45.8	49	41.9	0.555	1.2	0.7	2.0
Masculino	58	54.2	68	58.1		ref	-	-
Comorbilidades								
Si	33	30.8	28	23.9	0.246	1.4	0.8	2.6
No	74	69.2	89	76.1		ref	-	-
Asma								
Si	6	5.6	4	3.4	0.428	1.7	0.5	6,1
No	101	94.4	113	96.6		ref	-	-
Bronquiolitis previa								
Si	5	4.7	102	95.3	0.484	1.9	0.4	8.0
No	3	2.6	114	97.4		ref	-	-
Prematuridad								
Si	11	10.3	11	9.4	0.825	1.1	0.5	2.7
No	96	89.7	106	90.6		ref	-	-
Hospitalización en el último mes								
Si	12	11.3	6	5.1	0.09	2.4	0.9	6.5
No	94	88.7	111	94.9		ref	-	-
Duración del soporte con cánula convencional								
	Me	RIC	Me	RIC				
	3.0	3.0	4.0	4.0	0,04	-	-	-
Microbiológicos								
Número de microorganismos detectados								
Co-detección	45	42.1	32	27.4	0.02	1.9	1.1	3.4

Monodetección	62	57.9	85	72.6		ref	-	-
Paraclínicos al ingreso hospitalario								
Niveles séricos de PCR (n=136)								
Normales	41	46.6	28	58.3	0.191	ref	-	-
Alterados	47	53.4	20	41.7		1.6	0.8	3.3
Recuento de leucocitos (n= 374)								
Leucocitosis	10	11.5	3	6.4	0.191			
Leucopenia	9	10.3	5	10.6		1	0.3	3.3
Normales	68	78.2	39	83.0		1.9	0.5	7.4

PCR: Proteína C reactiva.

Tabla 6. Análisis multivariado: Modelo explicativo de la gravedad en población de niños menores de un año de edad.

Predictor	Bi	Z	p	ORa	IC 95%	
					inferior	Superior
Intercepto	1.05	1.70	0.09	2.8	0.9	9.5
Codetección	1.00	2.15	0.03	2.7	1.1	6.8
Asma	0.23	0.25	0.80	1.3	0.2	7.5
Bronquiolitis previa	0.18	0.20	0.84	1.2	0.2	6.6
Prematuridad	-0.12	-0.18	0.86	0.9	0.2	3.3
Edad en meses	-0.17	-2.16	0.03	0.8	0.7	1.0
PCR Alterada	0.66	1.46	0.15	1.9	0.8	4.6
Leucocitosis	0.22	0.30	0.77	1.3	0.3	5.5

Leucopenia

0.66

0.92

0.36

1.9

0.5

7.8

Se ajustó por 4 periodos y el uso de cánula nasal. PCR: Proteína C reactiva.

Figura 1. Proporción de las codetecciones y monodetecciones virales en casos de IRA baja en la población estudiada.

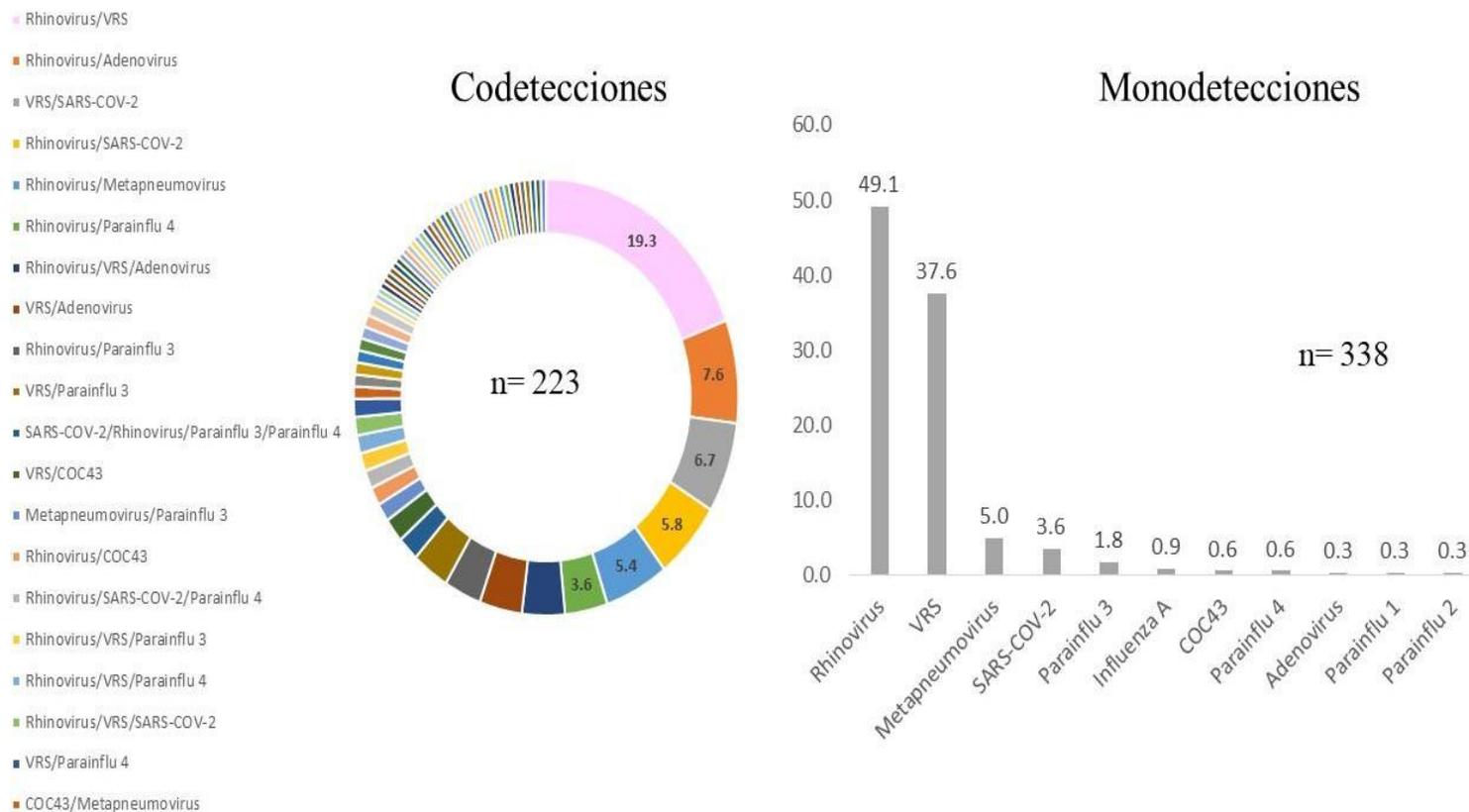


Figura 2. Distribución temporal (por el tiempo del estudio) de las monodetecciones y codetecciones virales y los casos graves de IRA baja en la población estudiada.

