

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Sobreinfección bacteriana en niños con bronquiolitis por virus respiratorio  
sincitial**

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del  
Posgrado en Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en  
Pediatría.

Dr. José Leonel Rosales Fernández

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica  
2016**

## Investigadores

### - Investigador principal:

- Dr. José Leonel Rosales Fernández  
Médico Residente Pediatría  
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera  
Apdo. Postal 1654-1000. Avenida Paseo Colón, San José, Costa Rica  
Teléfono: (506) 89108407  
Correo electrónico: joselrosalesf@gmail.com

### - Subinvestigador:

- Dr. Víctor Pérez Herra  
Intensivista Pediátrico  
Unidad de Cuidados Intensivos  
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera  
Apdo. Postal 1654-1000. Avenida Paseo Colón, San José, Costa Rica  
Teléfono: (506) 25233600, ext. 4538  
Correo electrónico: vperezh@hnn.sa.cr

## **DEDICATORIA**

A mi familia Rosales Fernández

## AGRADECIMIENTOS

- A Dios
- Familia
- Tutor y profesor Dr. Víctor Pérez Herra
- Profesora Dra. Rocío Porras Velázquez
- Dr. Wilbert Alfaro, Jefe de Laboratorio de Inmunología Hospital Nacional de Niños
- Personal de archivos médicos del Hospital Nacional de Niños
- Profesores de la residencia
- Amigos y compañeros de residencia

San José, marzo 2016

Sistema de Estudios de Posgrado  
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación "Características clínico epidemiológicas de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos con inmunofluorescencia viral positiva por virus respiratorio sincitial y su asociación con sobreinfección bacteriana en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" entre enero de 2011 y diciembre de 2013", sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre estos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños con el código CLOBI-HNN-002-2015.

Sin otro particular, se suscribe atentamente



-----

Dr. José Leonel Rosales Fernández

Cédula: 1-1354-0049

Código Médico: 11370

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**ACTA DE REVISIÓN DEL PROYECTO DE GRADUACIÓN**

**Sobreinfección bacteriana en niños con bronquiolitis por virus respiratorio sincitial**

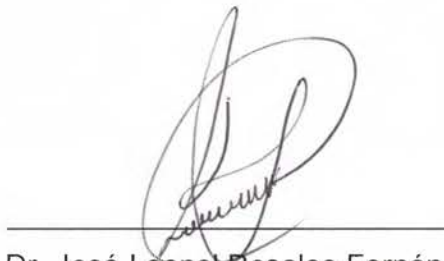
Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría



Dra. Lydiana Avila De Benedictis  
Asistente Especialista en Neumología  
Pediátrica  
**Coordinadora Posgrado Pediatría**



Dr. Víctor Pérez Herra  
Asistente Especialista en Cuidados  
Intensivos Pediátricos  
**Tutor académico**



Dr. José Leonel Rosales Fernández  
**Autor principal**

## ABREVIATURAS

- BQL: Bronquiolitis
- VRS: Virus respiratorio sincitial
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- HNN: Hospital Nacional de Niños
- PCR: Proteína C reactiva
- PCT: Procalcitonina
- NC: Nasocanula
- CAF: Cánula de alto flujo
- CPAP: Presión positiva continua a la vía aérea
- VMA: Ventilación mecánica asistida
- HFOV: Ventilación oscilación de alta frecuencia
- IFV: Inmunofluorescencia
- LBA: Lavado bronquio alveolar
- LCR: Líquido ceforraquídeo
- SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible
- SMAR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente
- IVRS: Infección de vías respiratorias superiores
- IVRI: Infección de vías respiratorias inferiores

## TABLA DE CONTENIDOS

Investigadores .....	2
Dedicatoria .....	3
Agradecimientos .....	4
Hoja de aprobación .....	5
Lista de abreviaturas .....	7
CAPÍTULO I .....	9
1.1 Resumen .....	9
1.2 Introducción y Justificación .....	11
1.3 Objetivos .....	12
CAPÍTULO II Fundamento Teórico .....	13
2.1 Generalidades .....	13
CAPÍTULO III Marco Metodológico .....	16
3.1 Diseño del estudio y contexto pacientes y métodos .....	16
3.2 Población de estudio .....	16
3.2.1 Criterios de inclusión .....	17
3.2.2 Criterios de exclusión .....	17
3.3 Tamaño de muestra .....	17
3.4 Variables .....	17
3.5 Análisis de datos .....	20
3.6 Aspectos éticos .....	20
3.7 Fuentes de financiamiento .....	21
CAPÍTULO IV Resultados .....	22
CAPÍTULO V Discusión .....	27
CAPÍTULO VI Conclusiones .....	32
BIBLIOGRAFÍA .....	33
ANEXOS .....	35
Anexo 1. Cuadro.....	35
Anexo 2. Hoja de recolección de datos .....	42



# CAPÍTULO I

## 1.1 Resumen

### Introducción

La bronquiolitis (BQL) es un desorden de las vías respiratorias en infantes; causada comúnmente por agentes virales que se caracterizan por la presencia de edema, inflamación y necrosis de las células epiteliales que se encuentran a nivel de la pequeña vía aérea. Tiene como consecuencia una mayor producción de moco, principalmente en pacientes menores de dos años.

Se presenta con una variedad de síntomas clínicos y signos que incluyen un pródromo de rinitis y tos; seguido por un aumento del esfuerzo respiratorio con taquipnea, sibilancias y el uso de músculos accesorios con aleteo nasal o sin él. Es causado por diferentes agentes de origen viral, en su mayoría; el más frecuente es el virus respiratorio sincitial (VRS) que se presenta entre el 50% al 80% de los casos.

Entre 1 y 5 % de los pacientes ingresados por bronquiolitis, requiere ingresos a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI); este tipo de pacientes presenta factores de riesgo como prematuridad, historia de cardiopatías congénitas, trastornos del neurodesarrollo, desórdenes cromosómicos o malignidades.

La bronquiolitis puede estar acompañados de otros agentes infecciosos de la misma categoría viral o inclusive agentes bacterianos dentro de los organismos bacterianos documentados el más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae*.

El manejo aún es muy controversial en relación con el uso de tratamientos como broncodilatadores, corticoesteroides, antibacterianos y antivirales; los cuales, en su mayoría, demuestran el beneficio del uso de oxígeno y medidas de confort en relación con el tratamiento.

Es importante conocer la incidencia y las características clínicas de los pacientes sanos con infecciones respiratorias por VRS que requieren admisión a

la UCI del HNN que se acompañan con una infección respiratoria bacteriana sobreagregada.

## **Pacientes y métodos**

Este estudio es descriptivo y retrospectivo, observacional transversal. El instrumento utilizado es la hoja de recolección de datos para el análisis de los registros médicos. Fue realizado en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (HNN), San José, Costa Rica en el período comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2013.

Se revisó un total de 125 expedientes según la información obtenida de la base de datos de archivos médicos, de los cuales se excluyen 63 expedientes del estudio, por estar incompletos o cumplir criterios de exclusión. Como resultado de este proceso, se incluye en el estudio total de 62 pacientes. (ver imagen 1)

## **Resultados**

De los pacientes evaluados, un total de 66,1% (n=41) pertenece al sexo masculino, mientras que 33,9% (n=21) corresponde al sexo femenino, lo que da una relación de 1,9:1. El promedio en días es de  $130 \pm 41$ , presenta un rango de edades de 17 a 480 días edad con una mediana de 87,5 días, los pacientes menores de 3 meses representan un 59,7%. El 50% (n=31) de la muestra tiene antecedentes de un nexo epidemiológico positivo de IVRS; un 53,2% (n=33) de la muestra contaba con una historia de fiebre, con promedio de días de síntomas de  $5,11 \pm 3,94$ , para un rango de días de 1 a 17 días; solo el 14,5% (n=9) presentó uso de antibióticos previo al ingreso.

Al 96,8% (n=60) se le realizó radiografía de tórax, documentado atrape aéreo con un 55% (n=33), así como los infiltrados difusos para un 53,3% (n=32). Se le realizó PCR al 98,4% (n=61) de los pacientes, con valores promedio de  $21,54 \pm 31,66$  mg/L para un rango de 0 a 152 mg/L.

La ventilación de ingreso a UCI fue de 69,4% (n=43) con VMA; pero, durante la estancia, un 82% (n=51) requirió VMA; lo cual da un promedio de días de ventilación de  $4,85 \pm 3,01$ , para un rango de 1 a 15 días, y de estos el 9,8% (n=5) utilizó HFOV.

El 93,5% (n=58) de los pacientes ingresó a UCI sin soporte inotrópico; durante su estancia en UCI, el 24 % (n=15) requirió soporte inotrópico; la gran mayoría, 93,3% (n=14), corresponde a pacientes sin sobreinfección bacteriana.

A un 92% (n=57) se le realizan hemocultivos de ingreso, entre otros tipos de cultivo. Se aíslan 5 microorganismos de todos los tipos de cultivos, para un total de un 4,9% de todos los cultivos tomados, estos corresponden a un 6,4% de toda la población estudiada.

Un 65% (n=40) de los pacientes analizados ingresó a la UCI con cobertura antibiótica; un 97% (n=60) utilizó antibióticos en UCI. La ampicilina fue el más usado con un 85% (n=34). El 83,4% (n=50) de la población estudiada mantuvo los antibióticos por más de 48 horas, con un promedio de días de  $5,03 \pm 2,58$ . Se presenta únicamente 9,7% (n=6) de infecciones nosocomiales, estos por agentes como *Escherichia coli* en 2 urocultivos, VRS en 2 IFV, *Haemophilus influenzae* en LBA, *Klebsiella pneumoniae* en Urocultivo, *Pseudomona aeruginosa* LBA y *Acinetobacter baumannii* en Urocultivo.

El promedio de la estancia en UCI fue de  $6,55 \pm 3,7$  días, con un rango de días de 2 a 18 días. El 100% de los pacientes analizados egresó vivo de UCI.

## 1.2 Introducción y justificación

La bronquiolitis por VRS es una de las causas más importantes de admisión al HNN especialmente entre los meses de agosto y noviembre que definen la época de mayor número de casos en la comunidad. De ellos entre un 3 y 4% necesita ser hospitalizado, de ese grupo de un 1 a 5% es ingresado a cuidados intensivos por fallo respiratorio. La literatura ha mencionado que niños con cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar, patologías del neurodesarrollo

e inmunodeficientes son de alto riesgo para desarrollar fallo respiratorio. En la actualidad, se ha señalado que niños previamente sanos con bronquiolitis puedan empeorar su cuadro respiratorio debido a la presencia de infecciones bacterianas sobreagregadas.

Por lo anterior, es importante conocer la prevalencia y las características clínicas de los pacientes previamente sanos con infecciones respiratorias por VRS que requieren admisión a la UCI del HNN y que además presentan una infección bacteriana sobreagregada.

### **1.3 Objetivos**

#### **Objetivo principal:**

Determinar las características epidemiológicas y evolución clínica de los pacientes con BQL por VRS asociada a sobreinfección bacteriana.

#### **Objetivos específicos:**

1. Identificar las características epidemiológicas de los pacientes ingresados a la UCI con diagnóstico de bronquiolitis por VRS.
2. Identificar los agentes infecciosos bacterianos aislados más frecuentes que se presenten como coinfección en los pacientes con diagnóstico de bronquiolitis por VRS en la UCI.
3. Comparar la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de bronquiolitis con inmunofluorescencia positiva por VRS de aquellos con VRS y una coinfección bacteriana.
4. Identificar la utilidad de los antibióticos en los pacientes con diagnóstico de bronquiolitis por VRS en la UCI.

## CAPÍTULO II: FUNDAMENTO TEÓRICO

### 2.1 Generalidades

La bronquiolitis (BQL) es un desorden de las vías respiratorias en infantes; causada comúnmente por agentes virales que se caracterizan por la presencia de edema, inflamación y necrosis de las células epiteliales que se encuentran a nivel de la pequeña vía aérea, con la consecuencia de mayor producción de moco. Se presentan con una variedad de síntomas clínicos y signos que incluyen un pródromo de rinitis y tos, seguido por un aumento del esfuerzo respiratorio con taquipnea, sibilancias y el uso de músculos accesorios con aleteo nasal o sin él. (1).

La bronquiolitis es causada por diferentes agentes de origen viral en su mayoría, el más frecuente es el virus respiratorio sincitial (VRS) que se presenta entre el 50% y el 80% de los casos. En el 90% de los pacientes infectados con VRS, el virus aparece en los primeros dos años de vida; además, es posible hallar otros agentes virales como causantes de BQL como lo son el rinovirus, influenza, coronavirus, adenovirus, metapneumovirus y otros. (1-4).

Dicha patología a nivel mundial es la causante de la mayoría de los internamientos en este grupo etario. En Estados Unidos, entre 1 y 5% de los casos con bronquiolitis requiere internamiento, principalmente en los menores de un año de edad; situación que genera gastos por aproximadamente 1700 millones de dólares por año (1,4,5). La mortalidad reportada anualmente en Estados Unidos es de 5.3 muertes/1000000 habitantes; lo cual refleja que se está dirigiendo hacia la disminución gracias a los avances en detección y en tratamiento principalmente en pacientes en unidades de cuidados intensivos.

Refiriéndose propiamente al VRS, se ha estimado que aproximadamente en los niños menores de 1 año hay cerca de 50 muertes por año en Reino Unido y cerca de 200 en Estados Unidos; sin embargo, de estos casos un factor de riesgo importante para mortalidad es la presencia de una comorbilidad, en particular las

cardiopatías congénitas y también el hecho de obtener el VRS como infección nosocomial. (6,7)

Del 1 al 5 % de los pacientes ingresados por bronquiolitis requiere ingreso a unidades de cuidados intensivos, como lo son pacientes con factores de riesgo como prematuridad, historia de cardiopatías congénitas, trastornos del neurodesarrollo, desórdenes cromosómicos o malignidades (7). A su vez, se ingresan más pacientes por cuadros provocados por VRS que por otros agentes infecciosos virales como los son influenza, adenovirus, parainfluenza, entre otros. (7,8)

Es importante recalcar que los procesos infecciosos por cuadros virales, epidemiológicamente hablando se caracterizan por ser estacionales, siendo de importancia para el VRS los meses más fríos (mayor incidencia de noviembre a marzo) en los países con 4 estaciones (1,2,4); a nivel de países tropicales y subtropicales son más los casos en la época más lluviosa (agosto a noviembre), sin embargo, se suelen presentar gran cantidad de casos en el transcurso de todo el año (7,9).

Como se describe anteriormente, es un cuadro provocado por agentes infecciosos virales, los cuales pueden estar solos o acompañados de otros agentes infecciosos de la misma categoría viral o incluso agentes bacterianos (2-5,7,8,10-14). Dentro de los organismos bacterianos documentados, el más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae* (8).

Diferentes estudios han demostrado que la presencia de diferentes coinfecciones virales o bacterianas han generado un aumento en el riesgo de morbilidad y mortalidad (10,11); sin embargo, hay otros en los cuales no han hecho una gran diferencia (2,12-14), esto ya que influyen muchos factores como lo es la época del año, las características clínicas base de los pacientes, el tipo de coinfección, entre otras (2,14). Estas coinfecciones demostradas con positividad de cultivos -sean estos hemocultivos, lavados bronquio alveolares, inmunofluorescencias de secreciones nasofaríngeas, urocultivos o líquidos cefalorraquídeos- no son únicamente guiadas con clínica, aumento de reactantes de fase aguda o cambios radiológicos. (2, 8, 11-15)

El manejo de los pacientes con diagnóstico de bronquiolitis aún es muy controversial en relación con el uso de tratamientos como son los broncodilatadores, corticoesteroides, uso de antibacterianos y antivirales, los cuales en su mayoría demuestran el beneficio del uso de oxígeno y medidas de confort en relación con el tratamiento (1-4,15). Se ha demostrado que sí se benefician los pacientes menores de 1 mes en donde se documentan procesos bacterianos asociados, que en su gran mayoría son infecciones del tracto urinario (16). Así mismo, se ha comprobado que en muchos pacientes se inician los antibióticos por cuadros clínicos asociados a fiebre, mal estado general, cambios radiológicos; pero, al obtener cultivos virales positivos, estos se suspenden, lo cual disminuye el uso inapropiado de antibióticos (15).

En Costa Rica, se han realizado diferentes estudios epidemiológicos de abordaje y de manejo de los pacientes con bronquiolitis (5), además, del uso de cánulas de alto flujo como método de oxigenoterapia en este tipo de paciente (17). La bronquiolitis por VRS es una de las causas más importantes de ingreso en el Hospital Nacional de Niños (HNN), especialmente entre los meses de agosto y noviembre que definen la época de mayor número de casos en la comunidad (5, 9). De ellos entre un 3 y 4% necesita ser hospitalizado y de ese grupo entre un 1 y 5% es transferido a cuidados intensivos por fallo respiratorio (7).

La literatura ha mencionado que niños con cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar e inmunodeficientes son de alto riesgo para desarrollar fallo respiratorio (6). En la actualidad, se ha señalado que niños previamente sanos con bronquiolitis puedan empeorar su cuadro respiratorio debido a la presencia de infecciones bacterianas sobreagregadas (10).

Por lo anterior, es importante conocer la incidencia y las características clínicas de los pacientes previamente sanos con infecciones respiratorias por VRS que requieren ser ingresados en la UCI del HNN, que además presentan una infección respiratoria bacteriana sobreagregada.

## **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1 Diseño del estudio y contexto**

Es un estudio descriptivo y retrospectivo, observacional transversal. El instrumento empleado es la hoja de recolección de datos para el análisis de los registros médicos.

El estudio fue realizado en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Calos Sáenz Herrera” (HNN), San José, Costa Rica. Se estudió el período comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2013.

El reclutamiento y la revisión de expedientes inició en febrero de 2015. La revisión de los expedientes finalizó en noviembre de ese año y los datos finales se analizaron en diciembre de ese mismo año.

La obtención de la información fue realizada mediante una hoja de recolección de datos, estos fueron revisados y analizados por el investigador principal. Los resultados a su vez fueron revisados por el tutor académico y subinvestigador.

### **3.2 Población del estudio**

Se utilizará el número total de pacientes proporcionados por el Laboratorio de Inmunología en donde se tienen las estadísticas del total de pacientes con un VRS aislado, esta cantidad es de 2527 pacientes en conjunto con las estadísticas de la UCI, de los cuales 266 pacientes son ingresados en dicho servicio en el periodo de estudio; se considera un total de 125 pacientes para el estudio. (Ver imagen 1, Anexo 1)



### **3.2.1 Criterios de inclusión**

Pacientes menores de 2 años ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos con el diagnóstico de bronquiolitis por VRS durante el periodo de enero de 2011 y diciembre de 2013.

### **3.2.2 Criterios de exclusión**

Prematuridad (<37 sem EG), cardiopatías congénitas o adquiridas, neuropatías crónicas, enfermedades del neurodesarrollo o neumopatías crónicas.

### **3.3 Tamaño de la muestra**

Se revisó un total de 125 expedientes según la información obtenida de la base de datos de archivos médicos, de los cuales se excluyen 63 expedientes del estudio. De estos, 10 pacientes con cardiopatías, 12 prematuros, 7 con neuropatías o enfermedades del neurodesarrollo, 4 con neumopatías y 29 incompletos o depurados y uno que no cumple con los criterios de inclusión ya que era mayor de 2 años; para un total de 62 pacientes incluidos en el estudio. (ver imagen 1)

### **3.4 Variables**

Se utilizan tanto variables cualitativas como cuantitativas para la recolección de datos, las cuales están descritas a continuación.

#### Cualitativas:

- Sexo: masculino o femenino
- Lugar de procedencia:
  - a) Medicina 4
  - b) Medicina 5
  - c) Medicina 6

d) Infectología

- Nexo epidemiológico por IVRS: sí, no o no indica (definido como contacto directo con familiar con quien se desenvuelva el paciente que presenta síntomas respiratorios como lo son rinorrea, congestión nasal, odinofagia, fiebre (temperatura  $\geq$  a 38°C) o tos).
- Historia de fiebre: sí, no o no indica (definido como temperatura corporal  $\geq$  a 38°C previo a ingreso).
- Historia de antibióticos: sí, no o no indica (definido como la utilización de tratamiento antibiótico sea prescrito por médico o automedicado por padres en el paciente por lo menos 24 horas previo al ingreso).
- Radiografía de tórax: sí, no o no indica (definido como realización de radiografía de tórax al momento de ingreso).
- Datos radiográficos: estos encontrados en radiografía de ingreso.
  - Atrape aéreo.
  - Reforzamiento hiliar.
  - Infiltrados difusos.
  - Consolidaciones.
  - Atelectasias.
  - Derrame pleural.
  - Otro (especificar).
- Cultivos al ingreso: definidos como aquellos tomados al ingreso.
  - Hemocultivos.
  - Lavado bronquio alveolar.
  - Urocultivo.
  - Líquido cefalorraquídeo.
- PCR al ingreso: sí o no.
- PCT al ingreso: sí o no.
- Tipo de ventilación al ingreso:
  - Naso cánula (NC).
  - Cánula de alto flujo (CAF).
  - CPAP.

- Ventilación mecánica asistida (VMA).
- Mascarilla reservorio
- Inotrópicos al ingreso: sí o no.
- Antibioticoterapia al ingreso: sí o no.
- Cuál antibiótico: refiere a los antibióticos utilizados al ingreso del paciente.
- VMA: sí o no (definido como utilización de VMA durante estancia en UCI).
- Ventilación con oscilador de alta frecuencia (HFOV): sí o no (definido como utilización de HFOV durante estancia en UCI).
- Inotrópicos: sí o no (definido como la utilización de inotrópicos durante estancia en UCI).
- Agentes aislados y sitios de aislamiento: refiere a los agentes y sitios en donde son aislados en cultivos tomados no más allá de las primeras 48 horas de internamiento.
- Antibióticos en UCI: refiere a los antibióticos utilizados durante la estancia en UCI.
- Infección nosocomial: sí o no (presencia de cultivo positivos más allá de las primeras 48 horas de estancia en UCI).
- Agentes nosocomiales aislados: refiere a los agentes aislados después de 48 horas de ingreso del paciente.
- Fallecimiento: sí o no.

Cuantitativas:

- Edad.
- Días de síntomas: definido como el número de días con síntomas respiratorios previos al ingreso a UCI.
- Temperatura: definido como la temperatura en grado Celsius de los pacientes al momento del ingreso a la UCI.
- Estancia en UCI: definido como el número total de días que estuvo el paciente ingresado en la UCI.

- Días ventilador: definido como el número total de días que estuvo el paciente con VMA.
- Agentes aislados: definido como el número de agentes aislados en los cultivos tomados en las primeras 48 horas de internamiento.
- PCR: definido como el valor de la PCR del ingreso.
- PCT: definido como el valor de la PCT del ingreso.
- Días de antibióticos: definido como el día total de días que paciente recibe de tratamiento antibióticos en UCI.

### **3.5 Análisis de los datos**

Se utilizó una hoja de recolección de datos y se realizó un análisis estadístico con los programas de cómputo: Epi Data 3.1, Excel 2011 para sistema operativo de MAC y SPSS 19.

Se analizaron las variables categóricas para posteriormente analizar el porcentaje que representaron del total y reflejar esta información en tablas de frecuencias. Para las variables cuantitativas, se buscaron diferencias de promedios en aquellas que así lo permitan, utilizando prueba de t de student.

### **3.6 Aspectos éticos**

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN con el código CLOBI-HNN-002-2015. Se realizará de acuerdo con las guías nacionales, internacionales e institucionales correspondientes a la investigación observacional y de las buenas prácticas clínicas. La identidad de los pacientes será estrictamente confidencial y se tomarán las medidas necesarias para que no se afecte su integridad personal.

Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont. El principio de autonomía y respeto a las personas se cumplió, ya que

no se trabajó con individuos físicos, solo se realizó la revisión de expedientes, no se tuvo contacto personal con ningún paciente.

El derecho de la confidencialidad se respetó mediante la implementación de medidas de seguridad y precaución en el manejo y almacenamiento de la información, mediante archivos con cerradura.

El estudio tiene un riesgo menor al mínimo y, por lo tanto, no se realizó consentimiento informado escrito. El principio de beneficencia no fue alterado. El principio de justicia no tiene aplicación en este estudio, ya que no se trabajó con pacientes, únicamente con información de expedientes clínicos.

Los resultados finales del estudio, tanto la presentación de abstracto en alguno de los congresos internacionales como su publicación final en alguna revista, serán informados al CLOBI-HNN y se entregarán copias de estos. Además, se podría informar los resultados a los padres de los niños incluidos en el estudio si fuera pertinente.

### **3.7 Fuente de financiamiento**

Esta investigación no cuenta con medios de financiamiento externo y no representa gastos extras para la institución. Los gastos de papelería e impresión serán cubiertos en su totalidad por los investigadores, así como aquellos relacionados con la presentación final de los resultados y su publicación final.

## CAPÍTULO IV: Resultados

En este estudio, se utilizan los datos brindados por la estadística del Laboratorio de Inmunología del HNN, en donde se documenta un total de 2527 IFV positiva por VRS para el periodo de estudio (1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2013). A partir de esta información, se hace un cruce de dichos pacientes con IFV positiva con los pacientes ingresados a la UCI con el diagnóstico de bronquiolitis en el mismo periodo, estos son 266 pacientes, y se obtiene una población de estudio total de 125 pacientes. (ver imagen 1, Anexo 1)

De esta población de estudio y según la información obtenida de la base de datos de archivos médicos, se excluyen 63 pacientes, por las siguientes razones; 10 con cardiopatías congénitas, 12 prematuros, 7 con neuropatías o enfermedades del neurodesarrollo, 4 con neumopatías y 29 incompletos o depurados y uno que no cumple con los criterios de inclusión ya que era mayor de 2 años. Para un total de 62 pacientes incluidos en el estudio. (Ver imagen 1, Anexo 1)

Al ver las características demográficas del total de muestra, la mayoría de los pacientes ingresados a la UCI por BQL por VRS son del género masculino con un total de 66,1% (n=41) contra 33,9% (n=21) del género femenino, para una relación de 1,9:1. Observando que el 75% (n=3) de la muestra con sobreinfección bacteriana son del género femenino, sin embargo, el 85,7% (n=18) de la población femenina no presentó sobreinfección bacteriana.

Además, los pacientes ingresados se presentan en una edad promedio en meses de  $4,33 \pm 1,37$ , para presentar un rango de edades de 17 días hasta los 480 días, con una mediana de 87,5 días. Al hacer un análisis de promedios en relación con la ausencia o presencia de una sobreinfección bacteriana, se documenta que el promedio de los pacientes con sobreinfección bacteriana es menor con un valor de  $1,23 \pm 0,62$  comparado con los pacientes sin sobreinfección de  $4,47 \pm 3,86$ .

Agrupándolos en grupos etarios semejantes, se observa que el grupo etario que se presentan con más frecuencia es el que se encuentra entre 1 a 3 meses de

edad con un 40,3% (n=25), y más del 50 % de la población estudiada son menores de 3 meses para un total de 59,7%. El 100% de los pacientes con sobreinfección bacteriana se encuentra en este grupo etario, por lo contrario, la menor cantidad de pacientes tiene entre los 10 y 12 meses con un 3,2% (n=2). (Cuadro 1, Anexo 1)

De las características epidemiológicas de la muestra (Cuadro 2, Anexo 1), se obtiene que el 50% (n=31) de estos tiene antecedentes de un nexo epidemiológico positivo de IVRS, tomando en cuenta que del otro 50% de los pacientes, el 22,6 % (n=14) no especificó en la historia clínica la presencia o ausencia del nexo; solo 27,4% (n=17) no presenta nexo epidemiológico positivo. De estos, el 100% (n=17) que no presentaron nexo epidemiológico a su vez no asociaron una sobreinfección bacteriana, así como que solo el 9,7% (n=3) de los pacientes con nexo epidemiológico asociaron una sobreinfección.

Los pacientes presentan un promedio de días de síntomas de  $5,11 \pm 3.94$  para un rango de días de 1 a 17 días. El promedio de días de síntomas para los pacientes con sobreinfección bacteriana es de  $3 \pm 0$ , y para los pacientes sin sobreinfección bacteriana es de  $5,26 \pm 4,03$ .

El 53,2% (n=33) de los pacientes contaba con la historia de fiebre, para un 43,5% (n=27) que no y solo 3,2% (n=2) en los cuales no se indica la historia de fiebre. De la muestra con sobreinfección bacteriana, el 50% (n=2) de los casos contaba con la historia de fiebre. Del total con historia de fiebre, la mayoría, un 93,9%, (n=31) no presentaba una sobreinfección bacteriana.

Un 67,7% (n=42), siendo la mayoría de pacientes, no tenía historia del uso de antibióticos previamente, solamente el 14,5% (n=9) sí usó antibióticos previo al ingreso. Un 100% de estos pacientes se mostraron sin sobreinfección bacteriana. Del total de pacientes, un 17,7% (n=11) no especifican el uso o no de antibióticos. El servicio de ingreso con mayor porcentaje fue el servicio de Medicina 6 con un 62,9% (n=39); de los pacientes con sobreinfección bacteriana, el 75% forma parte de este grupo. El restante 37,1% (n=23) del total de pacientes, fueron ingresados de un salón de pediatría (pudiendo ser Medicina 4, Medicina 5, e Infectología), y

de estos, el 95,7% (n=22) no asocia sobreinfección bacteriana. (Cuadro 2, Anexo 1)

De los estudios de gabinete y de laboratorio evaluados al ingreso de los pacientes (Cuadro 3, Anexo 1), se le realizó radiografía de tórax al 96,8% (n=60). Los hallazgos más significativos por arriba de 50% encontrados en los estudios radiográficos fueron atrape aéreo con un 55% (n=33), así como los infiltrados difusos para un 53,3% (n=32). El hallazgo menos frecuente es el reforzamiento hilar para un 3,3% (n=2), otros de los descubrimientos documentados son tanto la presencia de consolidaciones como atelectasias para un 16,7% (n=10) para cada uno de ellos. Hay que tomar en cuenta que se describen en varios pacientes más de un descubrimiento radiográfico.

Al 100% de la muestra con sobreinfección bacteriana, se le realizó radiografía de tórax, siendo el hallazgo más encontrado en estos la presencia de infiltrados difusos para un 50% de los casos; sin embargo, del 100% (n=32) de la muestra que presentan infiltrados difusos, solo el 6,2% (n=2) asocian una sobreinfección bacteriana.

Se le realizó PCR al 98,4% (n=61) de los pacientes. Con valores promedio de  $21,54 \pm 31,66$  mg/L para un rango de 0 a 152 mg/L. La mayoría, el 66,1% (n=41), presenta niveles negativos o  $<20$  mg/L, con solo 6,5% (n=4)  $> 60$  mg/L, el restante 25,8% (n=16) ubicándose con valores entre 21 y 60 mg/L. Al 100% de los pacientes con sobreinfección bacteriana se le realizó PCR, obteniendo en el 50% de los casos valores  $<20$  mg/L y solo en un 25% (n=1) niveles  $>60$  mg/L. De estos valores se obtienen promedios de  $8,82 \pm 27,23$  para los pacientes sin sobreinfección y de  $59,00 \pm 63,45$  para aquellos con sobreinfección. (Cuadro 3, Anexo 1).

Al evaluar el soporte ventilatorio y hemodinámico de la población estudiada (Cuadro 4, Anexo 1), se documenta que, como ventilación de ingreso a UCI, el 69,4% (n=43) presenta VMA. El menor de los casos es solo 1,6% (n=1) con mascarilla con reservorio, siendo el segundo mecanismo de ventilación más frecuente la CAF para un 25,8% (n=16) y solo el 3,2% (n=2) con CPAP. EL 100% de la población con sobreinfección bacteriana se ingresa a la UCI con VMA, pero



corresponde únicamente al 9,3% de los 43 pacientes ingresados con VMA a la unidad. Durante su estancia, al final un 82% (n=51) requiere VMA, 9,8% de estos necesitó HFOV. Para un promedio de días de ventilación de  $4,85 \pm 3,01$ . Los promedios de días de VMA en relación con la presencia o no de sobreinfección bacteriana con  $3,25 \pm 1,50$  y  $5,09 \pm 3,01$  respectivamente.

De los pacientes analizados, el 93,5% (n=58) de ellos ingresó a UCI sin soporte inotrópico; el 6,5% (n=4) sí contaba con el soporte. De la población con sobreinfección bacteriana, el 75% ingresa a UCI sin soporte inotrópico y no requirió ningún tipo de soporte durante su estancia. Durante estancia en UCI el 24% (n=15), necesitó soporte inotrópico, y de estos el 93,3% (n=14) son pacientes sin sobreinfección bacteriana. (Cuadro 4, Anexo1).

Propiamente de las características microbiológicas de la población de estudio (Cuadro 5, Anexo1), se obtiene que de los cultivos de ingreso, el 92% (n=57) son hemocultivos; 18% (n=11) ingresa con LBA, con un mismo porcentaje para los cultivos de LCR y 27% (n=17) con urocultivos.

El 65% (n=40) ingresa a la UCI con cobertura antibiótica y de estos el antibiótico más utilizado fue la ampicilina con un 85% (n=34) y el menos usado la claritromicina con un 5% (n=2), otros empleados fueron la amikacina en 28% (n=11) de los casos, cefotaxime 15% (n=6) y clindamicina 8%(n=3). Hay que recalcar que se utilizaron uno (62,5%, n=25), dos o más (37,5%, n=15) antibióticos por paciente. El 100% de la muestra con sobreinfección bacteriana ingresa ya con cobertura antibiótica, pero esto corresponde solo al 10% de la muestra que ingresa con cobertura antibiótica.

Durante estancia en UCI, el 97% (n=60) de los pacientes utiliza al menos un antibiótico, para un promedio de días de  $5,03 \pm 2,58$ . Al comparar los promedios de días de antibióticos en relación con la presencia o ausencia de sobreinfección bacteriana para un  $4,25 \pm 2,22$  y  $5,09 \pm 2,61$  respectivamente. El antibiótico más utilizado durante la estancia en un 84% (n=52) es la ampicilina y los menos usados son la vancomicina y gentamicina con un 2% (n=1) para cada uno de ellos. De los otros antibióticos utilizados se encuentra la amikacina con 40% (n=25), cefotaxime 35% (n=22), clindamicina 23% (n=14) y claritromicina 6% (n=4).

Tomando en cuenta que un paciente pudo haber utilizado más de un antibiótico. Tanto para los pacientes con sobreinfección como los que no presentan sin sobreinfección, la ampicilina fue el más utilizado. (Cuadro 5, Anexo1)

De todos los cultivos tomados al ingreso, se aíslan 5 microorganismos, para un total de un 4,9% de todos los cultivos tomados; en 2 sitios diferentes se aísla una *Escherichia coli*; estos en urocultivo y en LBA; en un hemocultivo se aísla un SAMS, en un LBA un SAMR y en otro LBA una *Klebsiella pneumoniae*. En un mismo paciente se aíslan dos agentes, un LBA con una *Escherichia coli* y un SAMR, para un total de cuatro pacientes que corresponde a un 6,4% de la población estudiada. (Cuadro 6, Anexo1).

De la evolución de los pacientes en la UCI (Cuadro 7, Anexo1), el 9,6% (n=6) presenta una infección nosocomial, y de estos el 100% fue categorizado inicialmente como pacientes sin sobreinfección bacteriana con cultivos de ingreso. Aislando 8 diferentes agentes etiológicos, en un solo paciente se aíslan 3 diferentes agentes. Se documenta *Escherichia coli* en 2 urocultivos, VRS en 2 IFV, *Haemophilus influenzae* en LBA, *Klebsiella pneumoniae* en Urocultivo, *Pseudomona aeruginosa* LBA y *Acinetobacter baumannii* en Urocultivo. (Cuadro 8, Anexo1)

El promedio de la estancia en UCI de los pacientes fue de  $6,55 \pm 3,7$  días, con un rango de días de 2 a 18 días. El promedio de forma comparativa es un  $6,69 \pm 3,77$  para los pacientes sin sobreinfección bacteriana y  $4,50 \pm 1,91$  días para los pacientes con sobreinfección.

El 100% de los pacientes analizados egresó vivo de UCI. (Cuadro 7, Anexo1).

## CAPÍTULO V: Discusión

En este estudio, se busca determinar características epidemiológicas de los pacientes con BQL por VRS asociada a sobreinfección bacteriana, identificando los agentes infecciosos bacterianos aislados más frecuentes, así como los antibióticos más utilizados. Se busca también ver la evolución de dichos pacientes en su estancia en UCI.

Se incluyen únicamente los pacientes ingresados con IFV positiva por VRS, excluyendo a los que asocian alguna comorbilidad como cardiopatías, neumopatías, neuropatías o pretérminos, siendo estos más predispuestos a algún tiempo de complicación por sus comorbilidades, más que por la infección en sí (7-9). El estudio se basa en pacientes sanos y menores de dos años, ya que la literatura internacional abarca a los pacientes menores de esta edad como parte de la definición de bronquiolitis.

Como se describe en la bibliografía internacional, la mayoría de los pacientes que presentan un episodio de BQL son del sexo masculino; sin embargo, en estudios en donde se valoran procesos infecciosos bacterianos en menores de 3 meses (1,2,4,16,18,19), la población más importante es del sexo masculino, a diferencia de lo que se encontró en este estudio en el cual la gran mayoría, un 75%, es del sexo femenino.

La edad de ingreso de los pacientes de mayor importancia fue de menos de 3 meses, siendo esto sí un factor de importancia estadística en el caso de pensar en un predisponente de sobreinfección bacteriana. Se obtuvo una edad promedio de  $1,23 \pm 0,62$  meses para los pacientes con sobreinfección bacteriana versus  $4,47 \pm 3,86$  meses para los que no,  $p < 0,001$ . Esto semejante a lo descrito en bibliografías internacionales (1,2,4,5,7-9,19).

De las características epidemiológicas analizadas, se determina que la gran mayoría sí presenta historia de tener un contacto con una IVRS, así como la historia de fiebre, mas no de haber utilizado previamente antibióticos. Comparando estos datos con los pacientes con sobreinfección o sin ella, se denota que en el

caso de la población con sobreinfección la presencia del nexo epidemiológico sí fue de importancia, pero no fue significativamente diferente a lo que sucede con la población sin sobreinfección. Lo mismo encontrado a nivel de la historia de fiebre, no hay diferencia porcentual entre la historia de fiebre o no entre los pacientes con sobreinfección o sin ella. El hecho de haber recibido tratamiento antibiótico, no fue un factor común en los pacientes con sobreinfección bacteriana.

Los pacientes que ingresan a UCI con menos días de síntomas, es decir, con una evolución más rápida, se asocian con una mayor sobreinfección bacteriana con un promedio de días de  $5,26 \pm 4,03$  para los pacientes sin sobreinfección y  $3 \pm 0$  para los pacientes con sobreinfección,  $p < 0,001$ . La mayoría de la muestra se ingresa de forma directa de un servicio de emergencias; pero, de estos ingresados por emergencias, solo el 7,7% corresponde a pacientes con sobreinfección bacteriana.

Como parte de los estudios de laboratorio y gabinete con los que se ingresa a UCI, se documenta que a la gran mayoría (96,8%) se le realiza radiografía de tórax como parte de los diagnósticos. En el 90% de los casos del estudio, en los que se documentan consolidados y atelectasias, que son característicos de IVRI de características bacterianas, no asocian sobreinfección bacteriana. En los pacientes del estudio, se presentan atelectasias en el 16,7%, un valor un poco menor a lo descrito en literatura internacional, en la cual hablan de un 25% (1)

La PCR es otro de los estudios de laboratorios realizado en un gran porcentaje de la población del estudio que ingresan a UCI. La cual, como reactante de fase aguda, se utiliza en búsqueda de una probable sobreinfección de origen bacteriano; sin embargo, los resultados muestran que en el caso de pacientes con sobreinfección bacteriana no se asocian directamente con niveles mayores a 20 mg/L, considerados positivos para una PCR. Un 50% de los casos de sobreinfección bacteriana presenta niveles por debajo de 20 mg/L, e incluso, el 75% de los casos de niveles  $> 60$  mg/L son pacientes sin sobreinfección bacteriana. La literatura respalda que dichos niveles tienen mayor probabilidad de asociarse con una infección bacteriana (20), y al realizar una comparación de promedios de los niveles de PCR,  $p > 0,05$ .

El método de ventilación más importante de ingreso a UCI fue la VMA con un 69,4%; lo cual coincide con la literatura que señala que, a pesar de ser únicamente entre el 1 y el 5% de los casos de pacientes hospitalizados por BQL los que requieren estancia en UCI, en su mayoría son por fallo ventilatorio (7).

Este método de ventilación es el utilizado en el 100% de los pacientes con sobreinfección bacteriana; no obstante, estos solo corresponden al 9,3% de los pacientes que ingresan con VMA. Es importante recalcar que, durante la estancia en UCI, el 15% de los pacientes con VMA ingresó con otro método de ventilación. Al analizar el promedio de días ventilación que se requirieron, se denota que no hay una diferencia en la cantidad de días de ventilación entre los pacientes con sobreinfección bacteriana o sin ella, para una  $p > 0,05$ .

Se usa soporte inotrópico como un factor de severidad de la infección, ya que se utiliza en casos de shock refractario a volumen, tal como indican la guía de shock séptico llamada “Sobreviviendo a la sepsis” (2012). En este estudio, tanto al ingreso como durante la estancia, fue de mayor importancia el uso de inotrópicos en los población sin sobreinfección bacteriana, así como solo uno de los casos con sobreinfección bacteriana requirió el uso de estos, por lo que no se puede decir que la presencia de un proceso bacteriano asociado conlleve a mayor severidad para requerir soporte inotrópico.

La gran mayoría de los pacientes, 92%, ingresa con hemocultivos; existen también otros cultivos tomados como lo son el LBA, urocultivo, LCR, únicamente en 4,9% de ellos se logra aislar un microorganismo bacteriano asociado a la infección por el VRS, correspondiendo estos a un 6,4% de los pacientes del estudio, siendo bajo, sin embargo mayor a la literatura internacional, tomando en cuenta las guías del 2011 de BQL de la Academia Americana de Pediatría en las que hablan de 0 a 3,7% de infecciones bacterianas severas asociada a BQL, siendo esto en población menor a 60 días.

A diferencia de la bibliografía internacional (8) en donde el neumococo, es el principal agente bacteriano documentado en los pacientes con BQL, en este estudio, se documenta una variedad de agentes y únicamente se encontró en dos ocasiones una *Escherichia coli*, tanto en LBA como en urocultivo. Los estudios

internacionales mencionan que es frecuente encontrar infección urinaria en pacientes neonatos con bronquiolitis(1). Por la variedad de resultados, no se puede hablar de un agente etiológico bacteriano de mayor importancia, pero sí se puede afirmar que no se presenta ni un solo caso de neumococo aislado, pudiendo esto estar asociado a la cobertura nacional de vacunación contra neumococo como parte del esquema básico de vacunación del país.

En relación con el uso de antibióticos, un 65% de la muestra ingresa a UCI ya con cobertura antibiótica; sin embargo, durante la estancia en UCI, un 97% de los pacientes utiliza antibióticos. La ampicilina es el tratamiento empírico más importante, con un 84%; el principal agente aislado en bibliografía internacional es el neumococo.

Los únicos dos pacientes que no utilizaron tratamiento antibiótico en el estudio pertenecen al grupo de pacientes sin sobreinfección bacteriana. En más del 83,4% de los casos, estos antibióticos se utilizan por más de 48 horas, para un promedio de días de  $5,09 \pm 2,61$  para los pacientes sin sobreinfección bacteriana en contra de  $4,25 \pm 2,22$  para los pacientes con sobreinfección, para una  $p > 0,05$ .

Con estos resultados, no es posible determinar de forma concreta la utilidad o no de los antibióticos en la evolución clínica, al no haber una diferencia significativa del uso entre los pacientes con sobreinfección o sin ella. Por lo que se debe evaluar en estudios posteriores los efectos del mal uso de antibióticos.

Esta situación es diferente a lo encontrado en otros estudios como lo es el estudio de la Dra. Ángela Esposito et al., publicado en Clinics del 2012, en donde la identificación del VRS se asoció de forma independiente con la discontinuación de antibióticos durante la hospitalización, pudiendo así utilizar de forma más adecuada los antibióticos.

En relación con la estancia en UCI, al hacer la comparación entre la población con sobreinfección o sin esta se obtiene que no hay diferencia significativa entre ambos grupos, el promedio de estancia es de  $6,69 \pm 3,77$  para los pacientes sin diferencia de los pacientes con diferencia, lo cual da un promedio de  $4,50 \pm 1,91$ , obteniendo una  $p > 0,05$ . La totalidad egresó en condición de pacientes vivos. Por esto, no se nota una diferencia en la evolución clínica de los

pacientes sin sobreinfección en comparación con los pacientes con sobreinfección.

Este estudio, al ser retrospectivo, tiene las limitaciones propias de un estudio de este tipo, como lo son registros médicos incompletos o no disponibles. Otra de las limitantes es la alta utilización de tratamiento antibiótico en estos pacientes, a pesar de no tener aislamiento de agentes bacterianos, por lo cual no se puede ver la utilidad o no de estos.

Es importante plantear la necesidad de otros estudios similares en donde se pueda determinar si se están usando de forma adecuada los tratamientos antibióticos en este tipo de población, así como indicaciones de estos.

## **CAPÍTULO VI: Conclusiones**

- El principal grupo poblacional afectado por BQL por VRS que requiere ingreso a UCI son varones, y pacientes menores de 3 meses.
- Los pacientes más pequeños, aún más allá de los tres meses de edad, están más predispuestos a presentar una sobreinfección bacteriana.
- Las características epidemiológicas más importantes que presentan los pacientes ingresados en la UCI por BQL por VRS son la historia de nexos epidemiológico y de fiebre, más no estadísticamente significativos.
- Cuanto más rápido evolucione la enfermedad, más se asocia a una sobreinfección bacteriana.
- Estudios de laboratorio como la PCR y estudios de gabinete como la radiografía de tórax no presentan datos específicos que hagan pensar en una sobreinfección bacteriana.
- No se logró determinar un agente infeccioso específico más frecuente, ni tampoco un sitio específico de cultivo.
- Se utiliza de forma importante antibióticos tanto a nivel de emergencias como propiamente a nivel de la UCI en los pacientes con BQL por VRS a pesar de no tener un agente bacteriano aislado.
- No se demostró diferencia en la evolución clínica de los pacientes sin y con sobreinfección bacteriana en relación a los días de ventilación, el uso o no de soporte inotrópico, tiempo de estancia en UCI y condición de egreso.
- No se demuestra una diferencia en la utilidad de los antibióticos en los grupos estudiados, dado a la poca población que no utilizó tratamiento antibiótico.



## BIBLIOGRAFÍA

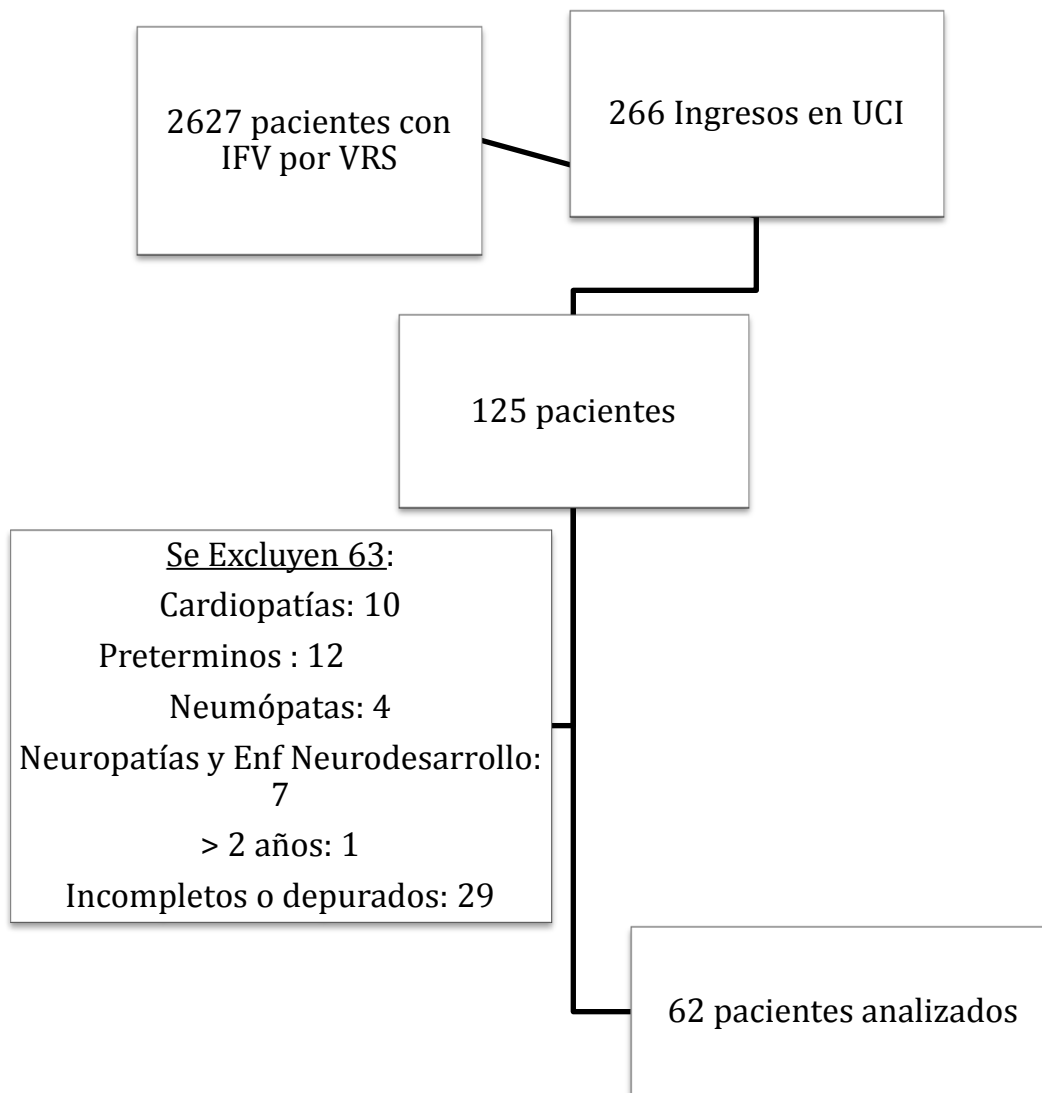
1. Ralston S, Lieberthal A, Meissner H, Alverson B, Baley J, Gadomski A, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis, American Academy of Pediatrics, Pediatrics, 2014; 134(5): 1474-1502
2. Zorc, JJ, Hall CS. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. Pediatrics 2010; 125: 342-499.
3. Mansbach, J et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. Arch pediatric and adolesc med, agosto 2012;166: 700-706.
4. Piñeros, J.A. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de lactantes hospitalizados por bronquiolitis. Anales de Pediatría 2012; 77: 391-396.
5. Avila, L et al. Actualización en el abordaje y el manejo del paciente con bronquiolitis en Costa Rica. Acta pediátrica costarricense 2010;22:104-112.
6. Thorburn, K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. Arch Dis Child 2009;94:99-103
7. Hon, K. Respiratory syncytial virus morbidity, premorbid factors, seasonality, and implications for prophylaxis. Journal of Critical Care. 2012;27:464-468
8. Hon, K. Premorbid factors and outcome associated with respiratory virus infections in a pediatric intensive care unit. Pediatric Pulmonology, 2008;43:275-280
9. Leung. T, et al. Epidemiology and risk factors for severe respiratory syncytial virus infections requiring pediatric intensive care admission in Hong Kong children, Infection, Springer, abril 2014;42(2):343-50
10. Semple MG, Cowell A, Dove W, et al. Dual infection of infants by human metapneumo- virus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2005;191(3):382–386
11. Pientong, Ch et al. Atypical bacterial pathogen infection in children with acute bronchiolitis in northeast Thailand. Journal of

- microbiology, immunology and infection. 2011;44:95-100.
12. Paranhos-Baccala` G, Komurian-Pradel F, Richard N, Vernet G, Lina B, Floret D. Mixed respiratory virus infections. *J Clin Virol.* 2008;43(4):407–410
  13. Bezerra PGM, Britto MCA, Correia JB, Duarte MdCMB, Fonceca AM, et al. (2011) Viral and Atypical Bacterial Detection in Acute Respiratory Infection in Children Under Five Years. *PLoS ONE*, abril 2011; 6(4): e18928.
  14. Goka, E. et al. Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: A systematic review. *Paediatric Respiratory Reviews*, Diciembre 2014, 15 (4); 363-370
  15. Esposito, A et al. Etiological diagnosis reduces the use of antibiotics in infants with bronchiolitis. *Clinical Science.* 2012;67(9):1001-1006
  16. Yarden-Bilavsky, H. et al. Month-by-Month Age Analysis of the Risk for Serious Bacterial Infections in Febrile Infants With Bronchiolitis. *Clinical Pediatrics* . 2011; 50(11):1052–1056.
  17. Ugalde, M. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes que ameritaron el uso de cánulas de alto flujo, en los servicios de Medicina 4, Medicina 5 e Infectología en el Hospital Nacional de Niños, durante el período de julio del 2012 a julio del 2013. Trabajo de graduación, enero 2014.
  18. Flaherman V, Ragins A, Li S, Kipnis P, Anthony Masaquel A, Escobar G. Frequency, duration and predictors of bronchiolitis episodes of care among infants  $\geq 32$  weeks gestation in a large integrated healthcare system: a retrospective cohort study. *BMC Health Services Research.* Junio 2012;144 (12), 1-8.
  19. Ralston S, Hill V, Waters A, Occult Serious Bacterial Infection in Infants Younger Than 60 to 90 Days With Bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(10):951-956
  20. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):95.

## ANEXOS

### Anexo 1

Imagen 1. Población de estudio



Cuadro 1. Distribución por sexo y edad de los pacientes analizados

Variable	Sin sobreinfección		Con sobreinfección		Total n=62 (%)	Valor de p*
	Cantidad (n=58)	%	Cantidad (n=4)	%		
<b>Sexo</b>						
Masculino	40	97,6%	1	2,4%	41 (66,1)	
Femenino	18	85,7%	3	14,3%	21 (33,9)	
<b>Edad promedio (meses)</b>	4,47 ± 3,86		1,23 ± 0,62		4,33 ± 1,37	< 0,001
<b>Grupo de edad (meses)</b>						
< 1 mes	11	92%	1	8%	12 (19,4)	
1 a 3 meses	22	88%	3	12%	25 (40,3)	
4 a 6 meses	7	100%	0	0%	7 (11,3)	
7 a 9 meses	13	100%	0	0%	13 (21)	
10 a 12 meses	2	100%	0	0%	2 (3,2)	
≥ 13 meses	3	100%	0	0%	3 (4,8)	

\*El valor de p corresponde a la comparación de promedio

Cuadro 2. Características epidemiológicas de los pacientes evaluados

Variable	Sin sobreinfección		Con sobreinfección		Total n=62(%)	Valor de p*
	Cantidad (n=58)	%	Cantidad (n=4)	%		
<b>Nexo epidemiológico</b>						
Sin nexo	17	100%	0	0%	17 (27,4)	
Con nexo	28	90,3%	3	9,7%	31 (50)	
Sin especificar	13	92,8%	1	7,8%	14 (22,6)	
<b>Promedio de días de síntomas</b>	5,26 ± 4,03		3 ± 0		5,11 ± 3,94	< 0,001
<b>Historia de fiebre</b>						
No	25	92,6%	2	7,4%	27 (43,5)	
Sí	31	93,9%	2	6,1%	33 (53,2)	
Sin especificar	2	100%	0	0%	2 (3,2)	
<b>Historia de antibióticos</b>						
No	39	92,9%	3	7,1%	42 (67,7)	
Sí	9	100%	0	0%	9 (14,5)	
Sin especificar	10	90,9%	1	9,1%	11 (17,7)	
<b>Servicio</b>						
Medicina 6	36	92,3%	3	7,7%	39 (62,9)	
Salones de Pediatría+	22	95,7%	1	4,3%	23 (37,1)	

\*El valor de p corresponde a la comparación de promedios. + Servicios de Pediatría: Medicina 4, Medicina 5 e Infectología

Cuadro 3. Estudios de gabinete y laboratorios evaluados al ingreso de los pacientes analizados

Variable	Sin sobreinfección		Con sobreinfección		Total n=62 (%)	Valor de p*
	Cantidad (n=58)	%	Cantidad (n=4)	%		
<b>Radiografía de Tórax</b>	56	93,3%	4	6,7%	60 (98,8)	
<b>Hallazgos radiográficos</b>						
Atrape aéreo	32	97%	1	3%	33 (55)	
Reforzamiento hilar	2	100%	0	0%	2 (3,3)	
Infiltrados difusos	30	93,8%	2	6,2%	32 (53,3)	
Consolidaciones	9	90%	1	10%	10 (16,7)	
Atelectasias	9	90%	1	10%	10 (16,7)	
<b>Proteína C Reactiva (PCR)</b>	57	93,4%	4	6,6%	61 (98,4)	
<b>Promedio de PCR</b>	18,82 ± 27,23		59,00 ± 63,45		21,54 ± 31,66	>0,05
<b>Nivel de PCR</b>						
< 20 mg/L	39	95,1%	2	4,9%	41 (66,1)	
21 - 60 mg/L	15	93,7%	1	6,3%	16 (25,8)	
> 60 mg/L	3	75%	1	25%	4 (6,5)	

\*El valor de p corresponde a la comparación de promedio

Cuadro 4. Soporte ventilatorio y hemodinámico de los pacientes analizados

Variable	Sin sobreinfección		Con sobreinfección		Total n=62 (%)	Valor de p*
	Cantidad (n=58)	%	Cantidad (n=4)	%		
<b>Ventilación al ingreso</b>						
Cánula de alto flujo	16	100%	0	0%	16 (25,8)	
CPAP	2	100%	0	0%	2 (3,2)	
VMA	39	90,7%	4	9,3%	43 (69,4)	
Mascarilla con reservorio	1	100%	0	0%	1 (1,6)	
<b>VMA durante estancia</b>	47	92,2%	4	7,8%	51 (82)	
<b>HFOV</b>	4	80%	1	20%	5 (9,8)	
<b>Promedio de días de VMA</b>	5,09 ± 3,01		3,25 ± 1,50		4,85 ± 3,01	>0,05
<b>Inotrópicos al ingreso</b>						
No	55	94,8%	3	5,2%	58 (93,5)	
Sí	3	75%	1	25%	4 (6,5)	
<b>Inotrópicos durante estancia</b>	14	93,3%	1	6,7%	15 (24)	

\* El valor de p corresponde a la comparación de promedio

Cuadro 5. Características microbiológicas analizadas de los pacientes evaluados

Variable	Sin sobreinfección		Con sobreinfección		Total n=62 (%)	Valor de p*
	Cantidad (n=58)	%	Cantidad (n=4)	%		
<b>Cultivos al ingreso</b>						
Hemocultivo	53	93%	4	7%	57 (92)	
Lavado bronquio alveolar	7	63,6%	4	36,4%	11 (18)	
Urocultivo	16	94,1%	1	5,9%	17 (17)	
LCR	9	81,8%	2	18,2%	11 (18)	
<b>Antibiótico al ingreso</b>	36	90%	4	10%	40 (65)	
<b>Antibióticos de ingreso</b>						
Ampicilina	31	91,2%	3	8,8%	34 (85)	
Amikacina	10	90,9%	1	9,1%	11 (28)	
Cefotaxime	4	66,7%	2	33,3%	6 (15)	
Clindamicina	3	100%	0	0%	3 (8)	
Claritromicina	2	100%	0	0%	2 (5)	
<b>Antibióticos durante estancia</b>	56	93,3%	4	6,7%	60 (97)	
<b>Promedio de días de antibióticos</b>	5,09 ± 2,61		4,25 ± 2,22		5,03 ± 2,58	>0,05
<b>Antibióticos utilizados</b>						
Ampicilina	48	92,3%	4	7,7%	52 (84)	
Amikacina	24	96%	1	4%	25 (40)	
Cefotaxime	19	86,4%	3	3,6%	22 (35)	
Clindamicina	13	92,9%	1	7,1%	14 (23)	
Claritromicina	3	75%	1	25%	4 (6)	
Gentamicina	0	0%	1	100%	1 (2)	
Vancomicina	1	100%	0	0%	1 (2)	

\* El valor de p corresponde a la comparación de promedio

Cuadro 6. Agentes aislados al ingreso de los pacientes analizados, 4,9%  
(4 pacientes con sobreinfección bacteriana, 6,4%)

<b>Agente</b>	<b>Sitio</b>
<i>Escherichia. coli</i>	Urocultivo Lavado bronquio alveolar
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Lavado bronquio alveolar
<i>S. aureus meticilino resistente</i>	Lavado bronquio alveolar
<i>S. aureus meticilino sensible</i>	Hemocultivo

Cuadro 7. Evolución de los pacientes evaluados durante estancia en UCI

<b>Variable</b>	<b>Sin sobreinfección</b>		<b>Con sobreinfección</b>		<b>Total n=62 (%)</b>	<b>Valor de p*</b>
	<b>Cantidad (n=58)</b>	<b>%</b>	<b>Cantidad (n=4)</b>	<b>%</b>		
<b>Infección nosocomiales</b>	6	100%	0	0%	6 (9,6)	
<b>Promedio de estancia en UCI</b>	6,69 ± 3,77		4,50 ± 1,91		6,55 ± 3,70	>0,05
<b>Egreso de UCI vivo</b>	58	93,6%	4	6,4%	62 (100)	

\*El valor de p corresponde a la comparación de promedio



Cuadro 8. Agentes nosocomiales aislados de los pacientes analizados

<b>Agente y sitio</b>	<b>Número de aislamientos</b>
<i>Escherichia. coli</i>	
Urocultivo	2
<i>Haemophyllus influenzae</i>	
LBA	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Urocultivo	1
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	
LBA	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	
Urocultivo	1
VRS	
IFV	2

LBA: lavado bronquioalveolar. VRS: Virus respiratorio sincitial, IFV: inmunofluorescencia viral

Anexo 2

**Hoja de recolección de datos**

Registro # \_\_\_\_\_ Paciente \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: Masc (1) \_\_\_\_\_ Fem (2) \_\_\_\_\_

Procedencia:

Medicina 6 (1) \_\_\_\_\_ Medicina 5 (2) \_\_\_\_\_

Medicina 4 (3) \_\_\_\_\_ Infectología (4) \_\_\_\_\_

**Previo a ingreso:**

Nexo epidemiológico: Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ NI (3) \_\_\_\_\_

Días de Síntomas: \_\_\_\_\_

Historia de Fiebre: Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ NI (3) \_\_\_\_\_

Historia de Antibióticos: Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ NI (3) \_\_\_\_\_

**Al ingreso:**

Radiografía de tórax: Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ NI (3) \_\_\_\_\_

Hallazgos radiográficos:

Atrape aéreo (1) \_\_\_\_\_ Reforzamiento hilar (2) \_\_\_\_\_

Infiltrados difusos (3) \_\_\_\_\_ Consolidaciones (4) \_\_\_\_\_

Atelectasias (5) \_\_\_\_\_ Derrame Pleural (6) \_\_\_\_\_

Otro (7) \_\_\_\_\_ especifique: \_\_\_\_\_

PCR: Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ Valor: \_\_\_\_\_

PCT: Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ Valor: \_\_\_\_\_

Ventilación al ingreso

Nasocanula (1) \_\_\_\_\_ Cánula de alto flujo (2) \_\_\_\_\_

CPAP (3) \_\_\_\_\_ Ventilación mecánica asistida (4) \_\_\_\_\_

Ninguno (5) \_\_\_\_\_

Inotrópicos al ingreso: Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_

Cultivos al ingreso:

Hemocultivos (1) \_\_\_\_\_ Lavado bronquio alveolar (2) \_\_\_\_\_

Urocultivo (3) \_\_\_\_\_ Líquido cefalorraquídeo (4) \_\_\_\_\_

Ninguno (5) \_\_\_\_\_

# de agentes aislados: \_\_\_\_\_

Agente	Sitio

Antibióticos al ingreso: Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ ¿Cuáles?

\_\_\_\_\_

**Durante estancia:**

VMA: Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ Días de VMA: \_\_\_\_\_

HFOV: Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_

Inotrópicos: Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_

Antibióticos: Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_ Días: \_\_\_\_\_

¿Cuáles? \_\_\_\_\_

Infección nosocomial : Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_

Estancia en UCI: \_\_\_\_\_

Fallecimiento: Sí (1) \_\_\_\_\_ No (2) \_\_\_\_\_