



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# IMPLEMENTACIÓN DE LOS MODELOS GRÁFICOS PROBABILÍSTICOS BAYESIANOS EN LA AYUDA AL MANEJO CLÍNICO DE LA BRONQUIOLITIS AGUDA DEL LACTANTE

TESIS DOCTORAL

**José Miguel Ramos Fernández**

Tutor: Prof. Dr. D. Joaquín Fernández-Crehuet Navajas

Directores: Prof. Dr. David Moreno Pérez y Prof. Dr. Mario Gutiérrez Bédmar.

Programa de doctorado en biomedicina, investigación traslacional y nuevas tecnologías en salud.

Departamento de Epidemiología, Salud Pública y Psiquiatría.


Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

Año: MMXVIII



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: José Miguel Ramos Fernández

 <http://orcid.org/0000-0001-9769-603X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





Certificado

Los directores de la tesis doctoral:

**D. David Moreno Pérez, Facultativo Especialista de Área de Pediatría del Hospital Universitario Materno-Infantil y Profesor Asociado del Departamento de Farmacología y Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga**

y

**D. Mario Gutiérrez Bedmar. Profesor Contratado Doctor del Departamento de Salud Pública y Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.**

Y el tutor de la tesis doctoral:

**D. Joaquín Fernández-Crehuet Navajas. Catedrático de Medicina Preventiva del Departamento de Salud Pública y Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.**

Certifican que:

**D. José Miguel Ramos Fernández ha realizado los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada “Implementación de los modelos gráficos probabilísticos bayesianos en la ayuda al manejo clínico e investigación de la Bronquiolitis Aguda del lactante”, y su preparación para su lectura y defensa bajo nuestra dirección, planificación y supervisión dentro del programa de doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Facultad de medicina de la Universidad de Málaga.**

Lo que firmamos en Málaga a 30 de junio de 2017.

**Directores.**

**Prof. Dr. Mario Gutiérrez Bedmar    Prof. Dr. David Moreno Pérez**

**Tutor.**

**Prof. Dr. Joaquín Fernández-Crehuet Navajas**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

*Pidan, y se les dará; busquen, y encontrarán; llamen, y se les abrirá. Porque todo el que pide, recibe; el que busca, encuentra; y al que llama, se le abre.*

*Jesús de Nazaret*



## Dedicatoria

A mi padre, aunque no te tengo hoy aquí siempre estás en mi corazón, y a mi madre.

A mi esposa María Begoña y a mis hijos Alicia, Paloma, Carmen y Miguel.





## Agradecimientos

A Joaquín Fernández-Crehuet quién desde un primer momento confió en este proyecto por su apoyo y gran ayuda.

A Mario por su trabajo, ayuda y tesón en el día a día de esta investigación

A David por sus sabios consejos de gran clínico e investigador atento a los detalles.

A Carlos Sierra, referente como pediatra y como ser humano, por creer en mí y por sus constantes palabras de aliento.

A Ana Cordón por su buen hacer con los pacientes y sus comentarios de ayuda tan adecuados.

A Aurora, ejemplo de entrega, estímulo de nuestro trabajo y creadora de armonía entre nosotros.

A Esmeralda, Rocío Galindo e Isabel Leiva, que con su entusiasmo en el trabajo y la investigación nos inundan a todos de sus ganas.

A Guillermo Milano por su ayuda y su ánimo en acabar este proyecto.

A Eva y los residentes de pediatría Alexandra, María, Yasmina, Lourdes, Beatriz, Pili y Pedro, que han sido de gran ayuda y parte del equipo investigador de este proyecto.

A todo el *Staff* de Pediatría y UCIP del Hospital Materno-Infantil de Málaga por su enorme entrega y esfuerzo en el manejo adecuado de las enfermedades de los niños. Sus cualidades humanas y su enorme rigor clínico en la asistencia pediátrica han hecho posible este trabajo.

A mi hermana Amalia, por su cariño y por creer en mi siempre.



## Prefacio

**E**l presente trabajo corresponde al proyecto de tesis del doctorando José Miguel Ramos Fernández. El autor quiere referir su experiencia clínica como Facultativo Especialista de Área dedicado a la atención de lactantes en un hospital de tercera referencia, y puede considerarse junto a otros profesionales dedicados al mismo cometido, el extremo final de atención médica especializada a lactantes con bronquiolitis aguda en la región de Andalucía oriental. Para el presente trabajo se han analizado alrededor de 1.500 ingresos por bronquiolitis de la experiencia personal del autor. La idea del planteamiento aplicado en esta tesis surge de los estudios de postgrado del doctorando con el Prof. FJ. Díez del Dpto. de Inteligencia artificial de la UNED para la obtención del diploma de experto en probabilidad y estadística en medicina e informática aplicada a la salud.

Los directores del presente trabajo de tesis, abarcan desde al área clínica especializada con el Prof. Dr. David Moreno Pérez, pediatra del área de Infectología del Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga, hasta el área matemática, epidemiológica y estadística con el Prof. Dr. Mario Gutiérrez Bédmar del Dpto. de Epidemiología y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, para apoyo al desarrollo del estudio. Todo ello bajo la tutoría del Prof. Dr. D. Joaquín Fernández-Crehuet Navajas, Catedrático del Dpto. de Salud Pública y Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Virgen de la Victoria de Málaga.

En la presentación escrita del trabajo se ha procedido de manera que después de la introducción y metodología, cada apartado sea por sí mismo un todo en cuanto a la descripción de un aspecto concreto de la investigación global del proyecto. Se sigue, por tanto, una secuencia lógica de introducción del tema de la bronquiolitis aguda del lactante, con el repaso actualizado de la epidemiología y la inmunopatología de la enfermedad. Se

prosigue con el planteamiento de la hipótesis de trabajo y de los objetivos del estudio. Posteriormente se expone la metodología general y la definición de las variables estudiadas. Se discute la elección del modelo probabilístico centrado sobre el paradigma bayesiano simple: Naïve Bayes. Le sigue un análisis de la epidemiología general de la bronquiolitis aguda de nuestra área geográfica, para centrarse luego en los dos aspectos principales de la investigación. Primero el estudio de la incidencia de apneas y sus factores de riesgo, y también la probabilidad de evolución grave de la bronquiolitis con sus factores de riesgo. Todo ello para construir un modelo basado en redes bayesianas, concretamente en el paradigma Naïve Bayes selectivo, utilizando un modelo gráfico probabilístico de *software*: OpenMarkov. Estos apartados tienen sus aspectos metodológicos específicos que se explican en cada caso durante su exposición, para que su lectura resulte más fácil.

Finalmente se procede a la evaluación prospectiva de la validez del modelo en los capítulos finales, junto con la comparación con modelos de regresión logística clásicos. Se discute la eficiencia del modelo creado y se enuncian las conclusiones finales del trabajo.

# Índice

IMPLEMENTACIÓN DE LOS MODELOS GRÁFICOS PROBABILÍSTICOS BAYESIANOS EN LA AYUDA AL MANEJO CLÍNICO DE LA BRONQUIOLITIS AGUDA DEL LACTANTE .....	1
Certificado.....	3
Dedicatoria .....	3
Agradecimientos.....	5
Prefacio .....	7
Índice .....	9
Abreviaturas.....	13
1. Resumen/Abstract y palabras clave.....	15
2. Consideraciones éticas.....	19
3. Introducción y revisión conceptual.....	21
3.1. Introducción epidemiológica .....	21
3.2. Revisión Clínica .....	22
3.3. Pronóstico y predicción. ....	23
3.4. Respuesta inmunológica y susceptibilidad .....	24
3.5. Inmunidad pasiva.....	27
4. Hipótesis y objetivos .....	29
4.1. Hipótesis .....	29
4.2. Objetivo general. ....	29
4.3. Objetivo específico primero.....	29
4.4. Objetivo específico segundo.....	29
4.5. Objetivo específico tercero.....	30
5. Material Pacientes y Método: generalidades de la investigación .....	31
Primera fase.....	31
Segunda fase.....	34
6. Definición de las variables .....	37
7. Análisis probabilístico. Redes bayesianas. Naïve Bayes.....	39
7.1. Introducción al Clasificador Naïve Bayes .....	39
7.2. Del Modelo Clásico al Clasificador Naïve Bayes.....	39
7.3. Definición de red bayesiana.....	43
7.4. Interpretación causal .....	44
8. Representación gráfica de la probabilidad: OpenMarkov .....	45
Modelos gráficos probabilísticos .....	45
OpenMarkov .....	45

9. Estudio epidemiológico de los ingresos por BA .....	47
Introducción.....	47
Pacientes y método específicos de este apartado.....	48
Resultados.....	49
Discusión.....	55
10. Incidencia de apneas y estudio de sus factores de riesgo en la Bronquiolitis Aguda .....	59
Introducción.....	59
Pacientes y método específicos de este apartado.....	60
Resultados.....	62
Discusión.....	65
11. Estudio de la incidencia y de los factores de riesgo de evolución grave de la BA por VRS.....	69
Introducción.....	69
Pacientes y método específicos de este apartado.....	70
Resultados.....	72
Discusión.....	74
12. Respuesta linfocitaria en la bronquiolitis por VRS de evolución grave.....	79
Introducción.....	79
Pacientes y método .....	80
Resultados.....	82
Discusión.....	85
13. Modelo Naïve Bayes para la predicción de apneas en la Bronquiolitis Aguda .....	89
Introducción.....	89
Método .....	89
Resultados.....	94
Discusión.....	95
14. Modelo Naïve Bayes para la predicción de evolución grave en lactantes sanos menores de 6 meses con Bronquiolitis Aguda por VRS .....	97
Introducción.....	97
Método .....	98
Resultados.....	101
Discusión.....	102
15. Evaluación del modelo Naïve Bayes .....	105
15.1. Resultados Naïve Bayes para la predicción de apneas en bronquiolitis aguda. ....	105
15.2. Resultados Naïve Bayes para la predicción de evolución grave en lactantes menores de 6 meses con BA por VRS.....	109
15.3 Discusión de los modelos Naïve Bayes selectivo .....	113
16. Conclusiones .....	117

17. Bibliografía .....	119
18. Material complementario .....	133
Página web de la tesis .....	133
Publicaciones derivadas del presente trabajo de Tesis .....	133
Modelos de regresión logística .....	134
Modelo gráfico Probabilístico .....	135





## Abreviaturas

AAP Academia Americana de Pediatría

ABC área bajo la curva

AEP Asociación Española de Pediatría

BA bronquiolitis aguda

BiPAP Bimodal positive airway pressure (del inglés: presión positiva bimodal en la vía aérea)

CAF cánulas de alto flujo

CD4 Linfocitos T Colaboradores con receptor de membrana CD4

CD8 Linfocitos T Colaboradores con receptor de membrana CD8

CEIP Comité de Ética de Investigación Provincial

CPAP Continuous positive airway pressure (del inglés: presión positiva continua en la vía aérea)

COR Curva operativa de receptor

ESBA Escala de severidad de la bronquiolitis aguda

EUPL European Union Public Licence

GPC Guía de práctica clínica

HRU-MI Hospital Regional Universitario – Materno Infantil

IFN- $\gamma$  Interferón gamma

IL Interleuquina

ITU Infección del tracto urinario

MGP modelo gráfico probabilístico

NB Naïve Bayes

OMS Organización mundial de la salud

OR Odds Ratio

PCR proteína C reactiva

PCT procalcitonina

RIQ rango intercuartílico

RL Regresión logística

RN Recién nacido

ROC Receiver Operating Characteristic, (del inglés Característica Operativa del Receptor)

RSV Respiratory sincitial virus

RVPN Razón de verosimilitud de prueba negativa

RVPP Razón de verosimilitud de prueba positiva

SNG Sonda nasogástrica

Th1 Linfocitos T helper tipo 1

Th2 Linfocitos T helper tipo 2

UCIP Unidad de cuidados intensivos pediátricos

UNED Universidad Española de Educación a Distancia

VM Ventilación mecánica

VMI Ventilación mecánica invasiva

VMNI Ventilación mecánica no invasiva

VPN Valor predictivo negativo

VPP Valor predictivo positivo

VRS Virus respiratorio sincitial

## 1. Resumen/Abstract y palabras clave

La Bronquiolitis Aguda (BA) del lactante supone el mayor motivo de ingreso hospitalario de los Servicios de Pediatría en general y una de las causas de mayor ocupación, consumo de recursos y estancias hospitalarias. En torno al 3-5% de la BAs precisará ingreso en un hospital, el 6-16% de los ingresados acabará en cuidados intensivos y un 3-8% de los ingresos sufrirá episodios de apnea.

El **objetivo** de la investigación es la confección y desarrollo de un modelo gráfico probabilístico Naïve Bayes (NB) selectivo, utilizado como herramienta de epidemiología clínica, para la predicción de la evolución grave y de la aparición de apneas en la BA del lactante.

La **metodología** se basa en el estudio de los factores de riesgo de evolución grave y de aparición de apneas durante el ingreso en la BA sobre la experiencia de un hospital de tercera referencia, la elaboración de una red probabilística NB mediante OpenMarkov (modelo gráfico probabilístico) y la implementación del modelo tras evaluación de la sensibilidad y especificidad de sus predicciones para conocer prospectivamente su validez y fiabilidad comparado con un modelo de regresión logística.

Por ello se plantearon unos objetivos específicos, como el análisis epidemiológico general de una amplia serie de casos de BA durante las epidemias desde octubre-2010 hasta marzo-2015, para conocer su realidad en un espacio-tiempo concreto. Además, para estimar la incidencia de apneas en pacientes hospitalizados por BA y estudiar los factores de riesgo relacionados con su aparición y también conocer la incidencia de ingresos en UCIP para VM y estudiar los factores asociados a mala evolución, centrado este aspecto sobre el agente etiológico primordial en casos graves de BA: el VRS. En cada caso se utilizó el procedimiento de regresión logística (RL) y se estimó su capacidad de predicción. Con las mismas variables seleccionadas se elaboró un modelo probabilístico NB selectivo y se estimó asimismo su validez. En una fase posterior se contrastó la capacidad de predicción de manera prospectiva durante la epidemia 2015-16.

**Resultados.** En el estudio de apneas, de 1.197 casos, se registró apnea durante el ingreso en 53 (4,4%). Los factores de riesgo asociados fueron: Sexo femenino (OR 0,6; IC95%: 0,27-1,37), Cesárea (OR:3,44; IC95%: 1,5-7,7), Edad postmenstrual  $\leq$ 43 semanas (OR: 6,62; IC95%: 2,38-18,7), Fiebre (OR:0,33; IC95%: 0,09-1,97), Bajo peso al ingreso (OR:3,06; IC95%: 1,23-7,67), Apneas antes del ingreso observada por los cuidadores (OR: 5,93; IC95%: 2,64-13,3) y Sobreinfección bacteriana grave (OR: 3,98; IC95%: 1,68-9,46). El área bajo la curva, la sensibilidad y especificidad óptima en la curva COR fue de 0,904, 0,842 y 0,846 respectivamente en el modelo de RL y 0,921, 0,842 y 0,904 en el modelo NB.

Para el estudio de casos graves, de un total de 695 casos de BA por VRS, precisaron VM en UCIP 56 (8,1%). Los factores de riesgo asociado fueron: 1. Sexo varón (OR: 2,35; IC95%: 0,89-6,07) 2. Edad postmenstrual (OR: 0,54; IC95%: 0,32-0,91) 3. Peso al ingreso  $<$ p3 (OR: 19,8; IC95%: 2,76-103) 4. Ingesta  $<$ 50% (OR: 5,73; IC95%: 2,18-15,08), 5. Gravedad por escala (OR: 4,19; IC95%: 1,5-11,6), 6. Apneas antes del ingreso (OR: 14,9 IC95%: 4,7-47,3) 7. Sobreinfección bacteriana (OR: 16,12 IC95%: 5,5-46,9), linfocitos  $<$  3700/ml (OR: 3,79 IC95%: 1,06-13,5) 9. Peso recién nacido (OR: 2,54 IC95%: 0,99-6,49) 10. Nacimiento en periodo de riesgo (OR: 6,48 IC95%: 2,13-19,7). El área bajo curva, sensibilidad y especificidad en la RL fueron 0,926, 0,909 y 0,886 respectivamente y 0,924, 0,827 y 0,908 en el modelo NB.

La prospección durante la epidemia 2015-16, tras la implementación del modelo, incluyó 229 pacientes en el caso de la predicción de apneas y 176 para el caso de predicción de evolución grave. Los resultados ofrecieron datos ajustados a los esperados con un mejor comportamiento de la predicción real del modelo NB respecto a la RL.

En **conclusión**, el modelo Naïve Bayes de la selección de factores de riesgo independientes, ofrece resultados superiores a la regresión logística binomial y es un método de utilidad versátil e intuitivo para la predicción de apneas y para la predicción de evolución grave en lactantes con BA con una adecuada sensibilidad y especificidad.

## Abstract

Acute Bronchiolitis (AB) of the infant is the major reason for hospitalization of the Pediatric Services in general, and one of the causes of increased hospital beds occupation, the consumption of resources and hospital stays. Around 3-5% of the AB will need hospital

admission. Of those admitted, between 6-16% will end at intensive care and between 3-8% of the admissions will suffer apnea episodes.

The **objective** of the research is the preparation and development of a Naïve Bayes (NB) network probabilistic graphical model, used as a tool of clinical epidemiology, for the prediction of the severe course and appearance of apneas in the AB of the infant.

The **methodology** is based on the study of the risk factors of severe evolution and on the appearance of apneas during admission by AB on the experience of a tertiary referral hospital, the development of probabilistic NB network using OpenMarkov (probabilistic graphical model) and the implementation of the model after evaluating the sensitivity and specificity of its predictions to prospectively know its validity and reliability compared to a LR model.

For this reason, intermediate specific objectives were proposed, such as the general epidemiological analysis of a wide sample of cases of AB during epidemics from October 2010 to March 2015, to know their reality in a specific space-time. In addition, to estimate the incidence of apneas in patients hospitalized for AB and to study the factors related to their occurrence and also to know the incidence of admissions in PICU for mechanical ventilation (MV). Also to study the factors associated with severe course, focusing this aspect on the primordial etiological agent at severe cases of AB: the RSV. In each case, it was used a LR procedure and its predictive capacity was estimated. With the same variables selected, a NB probabilistic model was elaborated and its validity was also estimated. At a later stage, predictive capacity was contrasted prospectively during the 2015-16 RSV epidemic.

**Results.** In the study of apneas, of 1,197 cases, apnea was recorded during admission in 53 (4.4%). The risk factors associated were: Female gender (OR 0.6, 95% CI: 0.27-1.37), Cesarean section (OR: 3.44; 95% CI: 1.5-7.7), Postmenstrual age  $\leq$  (OR: 3, 95, 95% CI: 0.09-1.97), low weight at admission (OR: 06, 95% CI: 1.23-7.67), Apneas before admission observed by caregivers (OR: 5.93, 95% CI: 2.64-13.3), and severe bacterial superinfection (OR: 3.98 ; 95% CI: 1.68-9.46). The area under the curve, the optimum sensitivity and

specificity in the ROC curve was 0.904, 0.842 and 0.846 respectively in the LR model and 0.921, 0.842 and 0.904 in the NB model.

For the study of severe AB cases, of a total of 695 cases due to RSV, they required MV at PICU a total of 56 (8.1%). The associated risk factors were: 1. Male sex (OR: 2.35, 95% CI: 0.89-6.07) 2. Postmenstrual age (OR: 0.54, 95% CI: 0.32-0.91) 3. Weight at admission < p3 (OR: 19.8, 95% CI: 2.76-103) 4. Ingesting <50% (OR: 5.73, 95% CI: 2.18-15.08), 5 Severity by scale (OR: 4.19, 95% CI: 1.5-11.6), 6. Apneas before admission (OR: 14.9 IC95%: 4.7-47.3) 7. Bacterial superinfection (OR: 16.12 IC95%: 5.5-46.9), Lymphocytes <3700 / ml (OR: 3.79 IC95%: 1.06-13.5) 9. Weight birth (OR: 2, 54 IC95%: 0.99-6.49) 10. Birth at the period risk (OR: 6.48 IC95%: 2.13-19.7). The area under curve, sensitivity and specificity in the LR model were 0.926, 0.909 and 0.886 respectively and 0.924, 0.827 and 0.908 in the NB model.

Prospecting study during the 2015-16 epidemic, following the implementation of the model, included 229 patients in the case of prediction of apneas and 176 in the case of prediction of the AB severe course. The results shown data adjusted to the expected ones, with a better performance of the prediction for the NB model with respect to the LR.

In **conclusion**, the Naïve Bayes model of the selection of independent risk factors offers similar or superior results to the binomial logistic regression and is an easy and intuitive method of utility for the prediction of apneas and for the prediction of severe evolution in infants with AB with an adequate sensitivity and specificity.

**Palabras clave:** Bronquiolitis, apnea, evolución grave, factores de riesgo, predicción, probabilidad, Naïve Bayes.

**Key words:** Bronchiolitis, apnea, severe course, risk factors, prediction, probability, Naïve Bayes.

## 2. Consideraciones éticas

El presente trabajo ha seguido las normas de la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial en sus recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica con personas.

Asimismo, el estudio ha sido sometido a la valoración y aprobación del Comité de Ética de Investigación Provincial (CEIP) de Málaga, a través del Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía, el sistema de información y gestión integrado de estudios de investigación de Andalucía, para la valoración ética y seguimiento de los trabajos de los investigadores.

El dictamen del CEIP de Málaga considera el estudio desarrollado en esta tesis, ética y metodológicamente correcto.





### 3. Introducción y revisión conceptual

#### 3.1. Introducción epidemiológica

La Bronquiolitis Aguda (BA) del lactante está ya descrita en los albores de nuestra pediatría como una enfermedad frecuente y molesta para los lactantes [1,2] y hoy en día supone el mayor motivo de ingreso hospitalario de los Servicios de Pediatría en general y una de las causas de mayor ocupación, consumo de recursos y estancias hospitalarias[3][4]. Se estima alrededor del 15 al 24% la incidencia anual de consulta de lactantes con bronquiolitis[5]. En torno al 3-5% de ellos precisará ingreso en un hospital, el 6-16 % de los ingresados acabará en cuidados intensivos[6][7] y un 5% de los ingresos sufrirá episodios de apnea[8]. A lo largo de los últimos 10 años la tasa de ingresos se ha ido incrementando en relación directa con la supervivencia perinatal, hasta alcanzar cifras en torno a 22-25/1.000 lactantes[9]. Su elevada morbimortalidad y su manejo clínico son motivo de múltiples publicaciones y estudios cada año. Su abordaje terapéutico no ha avanzado más allá de las medidas de soporte de distinta intensidad en los pacientes ingresados sin que se haya demostrado la eficacia de broncodilatadores, corticoides, adrenalina u otros tratamientos [10][11][12]. Abundan los estudios sobre los diversos factores de riesgo relacionados con la gravedad y la aparición de complicaciones como la presencia de apneas, para alertar sobre la evolución y poder así aumentar la prevención primaria y secundaria de la enfermedad[7][8][13][14][15][16]. La posibilidad de predecir la evolución y las complicaciones supone una enorme ayuda al clínico en el manejo del paciente y una herramienta para optimizar recursos a emplear en su abordaje global (necesidad de ingreso, días de estancia, intensidad del tratamiento, soporte respiratorio, estimación de dispositivos a utilizar etc.) así como en la elección de casos homogéneos para investigación y estudios clínicos.

Ya se han formulado, en un intento de anticipar la evolución grave en prematuros tardíos, modelos de predicción de evolución grave para valorar la conveniencia de inmunoprofilaxis pasiva con anticuerpos monoclonales (Palivizumab) contra la proteína F del virus, que se han demostrado eficaces en la prevención y tratamiento de la enfermedad. Tales modelos han alcanzado un máximo de sensibilidad y especificidad próximos al 70%

según una revisión publicada sobre este tema[17]. La pretensión de buscar modelos más amplios que involucren a lactantes previamente sanos, sin una predisposición clara a una peor evolución y complicaciones de la BA, ha guiado el propósito de este trabajo.

### 3.2. Revisión Clínica

La BA se define como la primera infección de vías respiratorias bajas en menores de 24 meses, caracterizada por inflamación aguda, edema y necrosis epitelial de las pequeñas vías respiratorias (bronquiolos) con aumento de la producción de moco. Los signos y síntomas se inician típicamente con rinitis y tos que progresan a polipnea y sibilantes con diversos grados de dificultad respiratoria y trabajo respiratorio que se manifiesta en el uso de musculatura accesoria. Aunque son diversos los virus etiológicos, en alrededor del 75% de los casos es el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) el agente implicado, con una mayor incidencia estacional en nuestro medio, de octubre a marzo [18], es además el agente etiológico de mayor gravedad con diferencia y por ello la mayoría de los estudios se centran en este patógeno. El 90% de los lactantes habrá sufrido la infección por VRS antes de los 24 meses de edad. Otros virus implicados en la etiología son, por orden, el rinovirus, metapneumovirus, influenza, adenovirus, coronavirus y parainfluenzavirus. Se describen también infecciones hasta en 1/3 de los casos según las series[19].

El diagnóstico es esencialmente clínico y se basa en la anamnesis y la exploración. Es relevante la recogida de los factores de riesgo reconocidos para la BA, el adecuado establecimiento de la cronología de los signos y síntomas para finalizar con una exploración dirigida a la hora de enfocar adecuadamente su manejo clínico. En la misma se buscarán signos compatibles como las sibilancias y sobre todo los crepitantes a la auscultación, así como el grado de trabajo respiratorio y las constantes de frecuencia cardiaca y respiratoria. En general no es necesario el uso de pruebas complementarias radiológicas ni de laboratorio para su diagnóstico que sigue siendo clínico. Su gravedad se suele expresar utilizando escalas de valoración clínica preferentemente validadas [20]. Nuestro grupo de trabajo es el impulsor y desarrollador de la ESBA que ha sido una herramienta fundamental en el progreso de esta investigación.

### 3.3. Pronóstico y predicción.

El curso de la bronquiolitis es variable, pero según los casos puede progresar a insuficiencia respiratoria grave con imposibilidad para una adecuada oxigenación con retención de anhídrido carbónico que precise soporte respiratorio en UCIP. En algunos casos pueden aparecer además fenómenos paroxísticos de apnea que ponen en grave peligro al lactante. Determinados factores de riesgo se han ido analizando en los últimos años para pronosticar el curso grave de la BA y predecir la aparición de apneas. El manejo de la incertidumbre a través de esos factores conocidos puede ser analizado de diversas formas, aunque no se han publicados modelos concretos. La forma clásica en estadística aplicada a la salud son los modelos de regresión logística aunque pueden aplicarse otros modelos utilizados hoy en día en otras ciencias como la economía, en concreto a través de modelos gráficos probabilísticos (MGPs) [21][22][23][24], que son el motivo del presente trabajo.

Las redes bayesianas en las que se basan los MGPs surgieron dentro del campo de la inteligencia artificial, con los trabajos del Prof. Judea Pearl y su grupo [25], en el Departamento de Ciencias de la Computación de la Universidad de California, Los Ángeles. Desde entonces, el desarrollo de esta rama de la informática ha sido exponencial. Uno de los campos en que más aplicaciones se han construido ha sido la medicina, pues este método probabilista encaja como anillo al dedo con las necesidades de manejo de la incertidumbre que puede tener el diagnóstico médico[26][27][28].

La representación gráfica de las redes bayesianas se ha abordado por distintos investigadores y existen diversos recursos de software con sus ventajas e inconvenientes. Se ha optado por **OpenMarkov** dentro de los MGPs, una herramienta informática desarrollada y mantenida por el Centro de Investigación sobre Sistemas Inteligentes del Departamento de Inteligencia Artificial de la UNED en Madrid bajo licencia de la “European Union Public Licence” (EUPL). Es la aplicación más cercana y hemos contado con la ayuda desinteresada de sus desarrolladores.

Dentro de las posibilidades que este programa tiene, se ha optado por un modelo Naïve Bayes por las características de la patología estudiada, donde la pretensión es

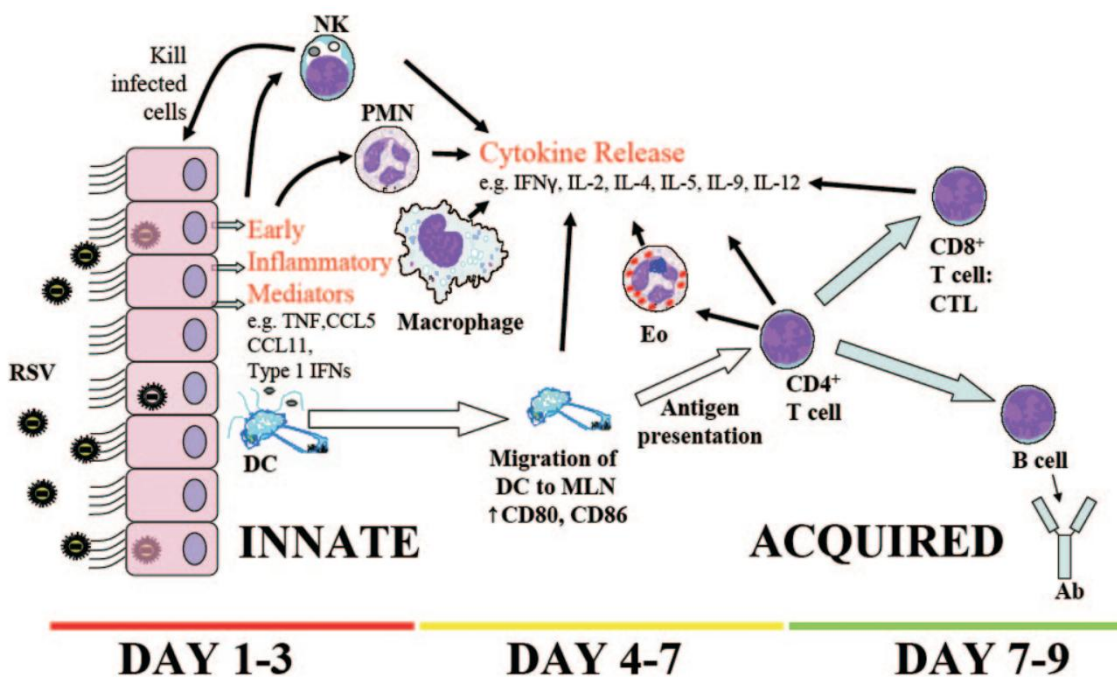
conocer un máximo necesario y suficiente de variables predictivas para construir una probabilidad global a posteriori de la variable a estudio. El algoritmo Naïve Bayes ofrece la ventaja de la simplicidad de su construcción junto con la potencia que demuestra en sus clasificaciones. La minería de datos para descubrir patrones de comportamiento en grandes series ha usado con frecuencia este algoritmo para realizar predicciones válidas [29][30][31]. Se basa en la estimación de frecuencias de sucesos para calcular la probabilidad condicionada que acontece entre variables, y su aplicación es óptima para los casos de una variable independiente relacionada con múltiples variables predictivas [22]. Conscientes de que toda la variabilidad no puede ser explicada por ningún modelo, se trata de aproximarse de una forma que pueda ser útil al clínico para predecir la evolución de una parte importante de los casos de BA.

### 3.4. Respuesta inmunológica y susceptibilidad

La mayoría de los estudios se centran en el principal y más dañino de los virus que provocan la BA, el VRS. Es un miembro de la familia de Paramyxoviridae, y más específicamente la subfamilia de Pneumovirinae, que también incluye el patógeno respiratorio pediátrico metapneumovirus humano. El VRS es un virus de ARN con una envoltura no segmentada y genoma de sentido negativo de una sola cadena. El ARN está asociado con proteínas virales, que consisten en un núcleo capsulado que se encuentra dentro de una envoltura lipídica. Dos proteínas de superficie glicosiladas, la F (fusión) y la proteína G son los principales determinantes antigénicos del virus. La proteína F media la penetración viral e inicia la diseminación a las células adyacentes no infectadas, dando por resultado la formación de sincicios. La proteína G media la unión del virus a las células huésped y es un determinante principal de la respuesta inflamatoria e inmune del huésped. Hay dos grupos principales de cepas VRS: A y B, que se diferencian principalmente por las variaciones dentro de la proteína G[32]. Aunque F y G son objetivos importantes para la respuesta de anticuerpos, se considera que F contiene los epítomos principales que estimulan anticuerpos neutralizantes del virus. La glicoproteína F sólo existe en la membrana de superficie y se conserva altamente a través de ambos subgrupos antigénicos

principales de VRS. Los estudios epidemiológicos han demostrado que las cepas de ambos grupos circulan simultáneamente en la población, pero las proporciones que son A y B varían, así como los subtipos. Las diferencias antigénicas que se producen entre estos virus pueden contribuir a la capacidad del VRS para establecer reinfecciones a lo largo de la vida [32].

Se ha postulado que tanto la respuesta inmune e inflamatoria como las características intrínsecas del huésped son necesarias para explicar la diferente afectación clínica en la BA-VRS en los sujetos, incluso en una misma epidemia. La variabilidad de la cepa tiene escaso papel respecto a la gravedad que puede alcanzar la infección. Se ha descrito la diferente gravedad relacionada con factores intrínsecos según la diferente regulación de genes para la expresión de IL8, IL4, IL9, IL10, TNF y la proteína surfactante D[33]. En inmunodeprimidos y en prematuros, sobre todo menores de 28 semanas de vida, la infección puede ser muy grave[34].



**Figura 3.1.1.** Representación de la respuesta innata y adaptativa tras la infección del epitelio ciliado por el VRS. NK: Natural Killer, PMN polimorfonucleares, DC células dendríticas, MLN nódulos linfáticos mesenquimales Ab anticuerpo, RSV virus respiratorio sincitial (Peter J. M. Openshaw\* and John S. Tregoning [33] con permiso).

La infección por el VRS supone la llegada al epitelio respiratorio del lactante de la partícula viral. Los mecanismos de anclaje conocidos implican las dos proteínas virales

referidas para penetrar la barrera mucosa: las proteínas F y G de la cápside. A continuación, se desencadenan los mecanismos inflamatorios de la inmunidad innata con la liberación entre otros de TNF e INF y el reclutamiento de células NK, macrófagos y polimorfos. Las células dendríticas inician la presentación del antígeno en los ganglios linfáticos regionales para ir perfilando la respuesta adaptativa en un balance con los mediadores inflamatorios. El resultado es la activación balanceada de los linfocitos T CD4 y CD8 y la producción de anticuerpos por los linfocitos B (Figura 3.1.1).

Las manifestaciones clínicas de la infección por VRS son resultado del efecto citopático directo del virus sobre las células del epitelio respiratorio junto con la respuesta inmune del individuo (innata y adaptativa) frente a la infección. Tras la infección, la liberación de quimiocinas por el epitelio, controla el paso de los leucocitos (NK, neutrófilos y macrófagos) del torrente sanguíneo a los tejidos mediante quimiotaxis, esencial para la inflamación y defensa del huésped ante la infección. Estos mediadores (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ) están implicados en la inmunidad innata y en el reclutamiento linfocitario necesario para el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa, que requiere de la activación y proliferación específica de los linfocitos T, estimulados principalmente por la IL-2 y la IL-15[33].

La patogenia de la bronquiolitis aguda se caracteriza por una respuesta de balanceada de citoquinas Th1/Th2. El mejor representante Th1 es el IFN- $\gamma$  que limita la replicación viral y contrarresta la acción de citoquinas Th2. El desequilibrio hacia una respuesta Th2 se ha asociado con los casos más graves de BA[33]. Para el análisis de dicha polarización lo más correcto sería usar índices entre representantes de ambas vías como puede ser el índice IL-4/ IFN- $\gamma$ . Se ha descrito que un déficit de IFN- $\alpha\beta$  y de INF-gamma tras la infección viral refleja el desarrollo insuficiente de la respuesta celular T, con menor capacidad de eliminación de células infectadas y explicaría la gravedad de la BA[35]. Asimismo, se han descrito niveles plasmáticos bajos de IFN- $\gamma$  y de linfocitos T en niños con BA moderada-grave, explicado por un posible efecto inhibitorio del virus sobre la respuesta innata, ya de por si inmadura[36]. Este efecto sería además característico de la infección por VRS respecto de otros patógenos para el mismo periodo de la vida[37]. Además, recientemente se ha demostrado que el VRS reduce parcialmente la respuesta Th1 al inhibir

genéticamente al IFN en la fase aguda y meses después de la infección. Lo han denominado como “inmunodisregulación por VRS” describiendo una asociación significativa entre la expresión genética en BA-VRS y la gravedad clínica de la BA[38,39]. El porcentaje de pacientes capaces de desarrollar una adecuada respuesta inmune aumenta con la edad pasando de un 26 % en menores de 2 meses a más de un 60% en mayores de 6 meses[40].

### 3.5. Inmunidad pasiva

La inmunidad pasiva contra el VRS reduce la incidencia de infección[41]. El patrón de anticuerpos neutralizantes contra el VRS sigue un curso estacional en las gestantes de manera que es un hecho que la susceptibilidad a padecer la infección por el VRS está influido por la fecha de nacimiento[42,43]. También la gravedad de la infección parece relacionada con la transferencia incompleta de anticuerpos, como se aprecia en estudios en prematuros[41]. Por ello desde la perspectiva global de las diferentes estrategias de prevención de la infección por el VRS en lactantes [44], la inmunización de las madres frente a este virus durante la gestación parece a día de hoy la mejor de ellas, ya que la vacunación del neonato ofrece inconvenientes, sobre todo por la necesidad de que éste tenga títulos protectores de anticuerpos anti-VRS desde los primeros días de vida[40]. Dado que un óptimo nivel de anticuerpos parece proteger de la infección por VRS [45], estos deben ser transferidos por la madre al feto antes del parto[45–48] aunque luego haya que vacunar más adelante a los lactantes para mantener esa protección durante todo el periodo de mayor riesgo de infecciones complicadas o con posibilidades de dejar secuelas.

La inmunidad natural de las madres frente al VRS será diferente según el momento del año[43] (progresivamente mayor durante la temporada epidémica) y dependerá de otros muchos factores, como la similitud de los virus circulantes respecto a años previos, el grado de exposición al VRS dependiendo de sus convivientes, sobre todo niños, o el tipo de trabajo. Respecto al primero de los factores comentados, el grado de protección será diferente según el momento de parto del lactante, al menos en los 6 primeros meses de vida, momento a partir del cual declinan los anticuerpos transferidos prenatalmente. Este aspecto condiciona la respuesta a una posible vacuna durante los primeros meses de vida como ha sido postulado en algunas investigaciones[40,48].





## 4. Hipótesis y objetivos

### 4.1. Hipótesis

La hipótesis de trabajo es que el análisis de la probabilidad condicionada de grandes series de datos, estudiadas, actualizadas y revisadas las variables predictivas (factores de riesgo) descritas en la literatura científica en una serie de casos de la experiencia propia a estudio, puede representarse mediante nodos en un modelo gráfico probabilístico para predecir la probabilidad de aparición de apneas durante el ingreso por BA y de evolución grave de un paciente con BA por VRS.

El presente trabajo se centra en la recopilación del conocimiento existente para el análisis de las variables clínicas descritas como factores de riesgo de evolución grave y de aparición de apneas en la BA, el estudio de los datos de la experiencia en un hospital de tercera referencia por personal dedicado y entrenado al manejo clínico de la BA y la implementación del modelo de predicción para la evaluación prospectiva de su validez. Para ello se plantean necesariamente unos objetivos generales y específicos.

### 4.2. Objetivo general.

Desarrollar un modelo gráfico probabilístico Naïve Bayes selectivo, utilizado como herramienta de epidemiología clínica, para la predicción de la evolución grave y de la aparición de apneas en la BA del lactante.

### 4.3. Objetivo específico primero

Examinar epidemiológicamente una amplia serie de casos de BA para conocer su realidad actualizada en un espacio-tiempo concreto.

### 4.4. Objetivo específico segundo

Estimar la incidencia de apneas en pacientes hospitalizados por BA e identificar los factores de riesgo más relevantes relacionados con su aparición.

#### **4.5. Objetivo específico tercero.**

Estimar la incidencia de ingresos en UCIP para VM y determinar los factores asociados de mala evolución, centrado en este punto sobre el agente etiológico primordial en casos graves de BA: el VRS.

## 5. Material Pacientes y Método: generalidades de la investigación

Se trata de un estudio en varias fases desarrollado en el departamento de Pediatría del Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga con el soporte de la Cátedra Pediatría y la Cátedra de Epidemiología y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. En el presente apartado se explica la metodología global del trabajo. El flujo de las fases de la investigación se muestra en la figura 5.1.

La primera fase consiste en un estudio observacional analítico retrospectivo de casos anidados en una cohorte de pacientes ingresados con BA, respecto de la aparición de complicaciones propias de esta entidad durante su estancia. La segunda fase consiste en un estudio observacional descriptivo y prospectivo de la capacidad de predicción obtenida por el modelo resultante de la primera fase. La metodología de cada apartado específico del trabajo será detallada en cada caso dadas las peculiaridades del estudio, para hacer más fácil el seguimiento y comprensión de la construcción y evaluación del modelo.

### Primera fase

Fueron incluidos en el estudio de cohortes retrospectivo todos los pacientes ingresados diagnosticados de BA desde enero de 2010 hasta marzo del 2015. La historia clínica informatizada mantiene un patrón establecido de seguimiento y anotaciones de personal médico, enfermería y cuidadores auxiliares, durante toda la estancia del paciente. Se incluyó en la cohorte estudiada, a todo paciente diagnosticado al alta de BA según los criterios clásicos previamente descritos de McConnochie, definidos como el primer episodio agudo de dificultad respiratoria de vías bajas asociado a un cuadro catarral previo en menores de 24 meses [49]. Para cada caso y fase del estudio se recogieron una serie de variables que fueron definidos detalladamente en los diversos apartados de la investigación. En una perspectiva global, se estudiaron dos complicaciones posibles aparecidas en la cohorte de ingresados por BA, concebidas como el núcleo de dos modelos de probabilidad a estudio. Una fue la aparición de apneas durante el ingreso y la otra fue la evolución grave de la BA definida por la necesidad de VM en UCIP. Fueron consideradas la variable principal o dependiente de cada modelo de predicción.

En nuestro hospital se define la Apnea del lactante según el estándar de la AAP[50] como el cese de la respiración en más de 20 segundos o de menor duración si asocia bradicardia o cambios en tono motor o en la coloración. Asimismo, se definió necesidad de soporte respiratorio la concurrencia de emplear técnicas de VM invasiva y no invasiva en UCIP durante la estancia del paciente con BA, excluido el soporte con cánulas de alto flujo.

La elección de las variables independientes se llevó a cabo tras una revisión sistemática exhaustiva de la evidencia científica existente en las bases de datos de publicaciones médicas para determinar los factores de riesgo relacionados con la aparición de apneas en la BA y los factores de riesgo de evolución grave de la BA. En base a ello se recogieron las variables: sexo, edad, mes ingreso, peso RN, edad gestacional, exposición gestacional al tabaco, gestación múltiple, exposición postnatal al tabaco ambiental, lactancia materna, hermanos menores de 6 y 14 años, atopia familiar, enfermedades crónicas, días de evolución previa al ingreso, fiebre, hiporexia, peso, talla, perímetro cefálico, frecuencia cardiaca y respiratoria al ingreso, saturación, gravedad por escala, presencia de VRS, hemograma con especial atención a sus cifras de leucocitos totales y fórmula leucocitaria, PCR y PCT en las primeras 48 horas, estado ácido-base, leucocituria, nitrituria y bacteriuria, días de estancia en planta y UCIP, soporte respiratorio requerido, alimentación por SNG, infección asociada y días de soporte respiratorio precisado en su caso.

La recogida de datos se efectuó revisando las historias clínicas de forma disociada sin los datos identificativos de filiación de los pacientes para conservar la confidencialidad, tras la selección de casos con diagnóstico al alta de BA comprendidos en el periodo de estudio. Los datos se incorporaron a una base de datos construida en programa informático. Para tal caso y para el estudio estadístico se empleó el programa de análisis estadístico SPSS 23.0 de IBM.

Las variables cuantitativas se describieron mediante la media y desviación típica o mediana y RIQ según su distribución. Las variables cualitativas se describieron por su frecuencia de aparición con intervalo de confianza al 95%. Todas las variables fueron convertidas en discretas y su descripción se hizo en frecuencia de sucesos.

Se efectuó un análisis bivariante de las variables independientes con la variable principal mediante prueba de Chi-cuadrado, ya fuese la presencia de apneas o la necesidad de soporte respiratorio para VM en UCIP. Posteriormente se efectuó un análisis multivariante con aquellas variables que alcanzaron una significación  $p < 0.25$  y con las biológicamente plausibles, en el análisis bivariante, para determinar los factores de riesgo independiente para la aparición de apneas y para la evolución a BA grave, según estudios previos [8][9].

La construcción de la red probabilista Naïve Bayes se hizo tras el análisis de los datos y el estudio de la literatura científica y se discutió por expertos clínicos cualificados en el manejo de la BA. Se procedió al cálculo de la probabilidad condicionada para cada nodo de la red utilizando los resultados epidemiológicos previamente obtenidos durante el periodo analizado.

Tras su optimización se procedió al análisis de casos registrados para confección de la *curva COR* y el análisis de sensibilidad y especificidad del mismo, tanto para la predicción de apeas como para la predicción de evolución grave, haciendo una comparativa con los modelos de regresión logística obtenidos.

Esta fase se realizó en 3 etapas:

1. La etapa preliminar consistente en el estudio del estado actual del tema con la selección de las variables descritas para la construcción del modelo mediante estudio sistemático de la bibliografía actualizada, con la lectura crítica del conocimiento previo y la elección de los factores predictivos necesarios y suficientes para construir una red probabilista.
2. La segunda etapa consistió en el análisis de datos clínicos-epidemiológicos de nuestra área para el estudio estadístico poblacional, análisis multivariante y para la cumplimentación de las probabilidades condicionadas de los nodos de la red. Para ello se llevaron a cabo tres estudios concretos:
  - a. Estudio epidemiológico global de la BA en nuestro medio
  - b. Estudio de incidencia y factores de riesgo de apnea

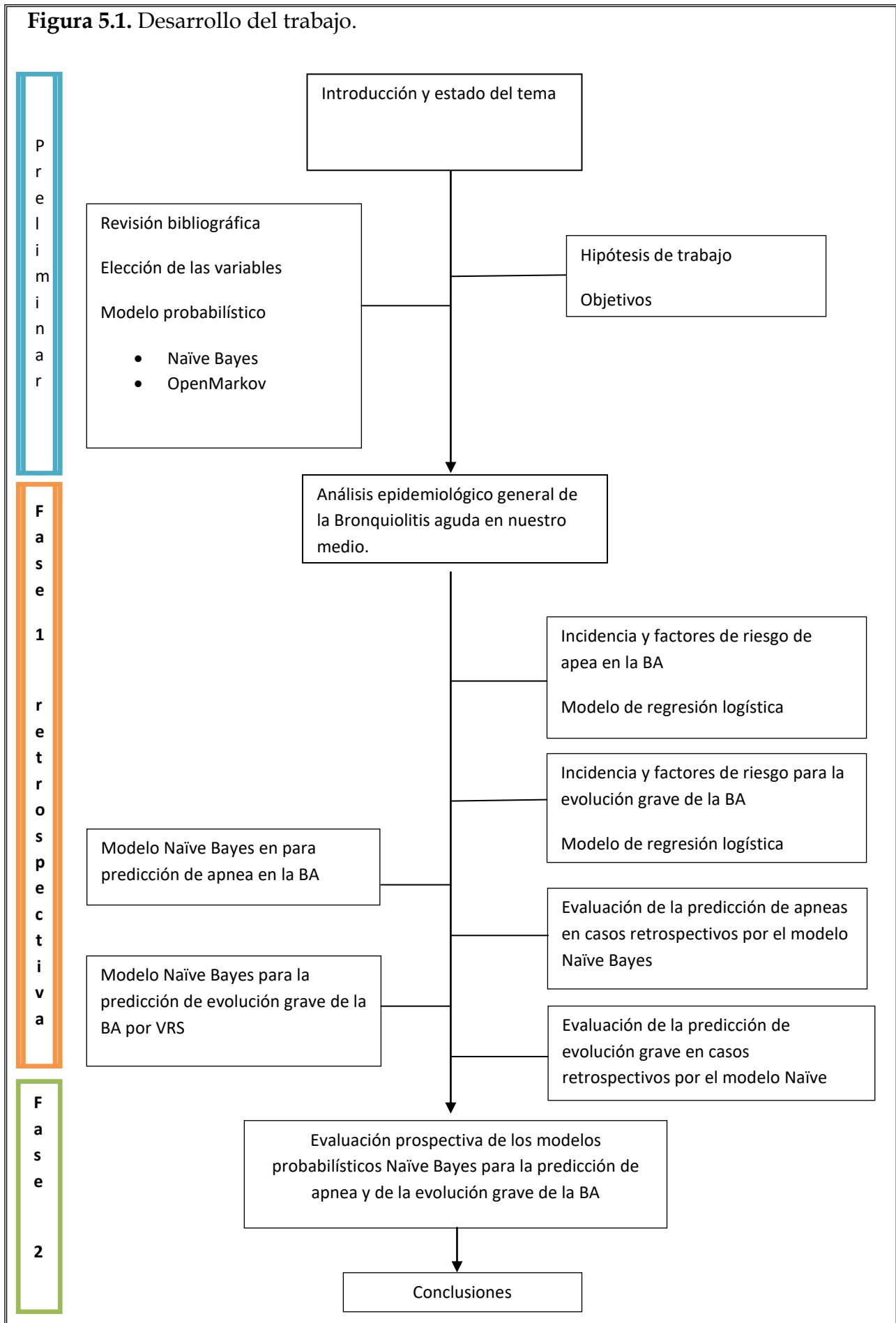
- c. Estudio de incidencia de evolución grave de la BA y sus factores de riesgo con un sub-apartado específico de actualidad sobre el comportamiento de la respuesta linfocitaria en casos graves.
3. La tercera etapa fue la selección del modelo gráfico probabilístico y construcción de la red Naïve Bayes selectiva de predicción. Incluyó la elección entre de los diversos MGPs, los algoritmos de decisión a utilizar y el análisis de su sensibilidad y especificidad mediante la realización de una curva COR comparativa con modelos clásicos de regresión logística.

## Segunda fase

La segunda fase consistió en la evaluación del modelo de manera prospectiva durante la epidemia 2015-2016 con las variables y metodología previstas en etapas anteriores. Los pacientes con diagnóstico de BA al ingreso fueron incluidos en el estudio prospectivo. Se seleccionó a los pacientes con idéntica metodología de los apartados correspondientes del estudio retrospectivo y se procedió a estimar la probabilidad de aparición de apneas y la probabilidad de evolución grave según los modelo NB construidos en ambos casos, recogiendo las variables indicadas en los respectivos modelos desarrollados previamente. Ambas estimaciones se realizaron al ingreso, y hasta las primeras 48 horas del ingreso. Asimismo, con los factores de riesgo seleccionados en la investigación se procedió a la estimación predictiva con el modelo de regresión logística elaborado previamente, para comparar ambos métodos.

Los clínicos que siguieron a los pacientes durante toda su estancia desconocían el resultado de las predicciones realizadas. Se procedió a continuación, al cálculo de la validez de los modelos NB y de RL y a elaborar una curva COR respecto a la presencia de apneas y otra curva COR respecto a la evolución grave con necesidad de VM en UCIP con los resultados obtenidos en sendas estimaciones. Los pormenores de esta fase se detallan en profundidad en el capítulo 15.

Figura 5.1. Desarrollo del trabajo.







## 6. Definición de las variables

La definición de las variables recogidas para la investigación se describe en la siguiente relación:

1. Sexo, mediante el fenotipo clínico del paciente: varón y mujer.
2. Semanas de gestación: desde la última menstruación hasta el parto. Numérica
3. Edad cronológica: en meses y semanas desde el nacimiento. Numérica
4. Edad postmenstrual en semanas: suma de semanas de gestación más la edad postnatal en semanas. Numérica
5. Mes ingreso, según el mes en que fue ingresado el paciente. Numérica.
6. Peso RN, en gramos del paciente al nacimiento. Numérica
7. Gestación múltiple, en embarazos de más de un embrión que llegasen al parto. Numérica
8. Exposición gestacional al tabaco, considerando tal cuando respondieron afirmativamente a la pregunta de si habían fumado durante el embarazo. Binaria.
9. Exposición postnatal al tabaco ambiental, cuando respondieron afirmativamente a si había convivientes fumadores en el domicilio del paciente. Binaria.
10. Nacimiento en periodo de riesgo inmunológico para VRS. El comprendido entre el 15 de octubre y 15 de diciembre por ser el de menor probabilidad de transferencia de anticuerpos neutralizantes contra el VRS según la exposición de las madres a la epidemia y el comportamiento cíclico de los niveles séricos en éstas[9,43]. Binaria.
11. Lactancia materna, cuando se hallaban ofreciendo lactancia materna al diagnóstico de la BA aunque fuera parcialmente. Binaria.
12. Hermanos menores de 6 y 14 años, se registró la presencia de hermanos menores de 6 y 14 años convivientes. Binaria.
13. Atopia familiar, cuando en familiares de primer grado había historia de asma, alergia o dermatitis atópica. Binaria.
14. Enfermedades crónicas del paciente con mención especial a cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar y enfermedades neuromusculares. Binaria.
15. Días de evolución de la dificultad respiratoria previa al ingreso. Numérica.
16. Fiebre: temperatura termometrada rectal mayor de 38°C al ingreso. Binaria.

17. Grado de hiporexia recogida como la percepción de no mantener la capacidad de ingesta mayor del 50% de lo habitual. Binaria.
18. Peso en gramos al ingreso. Numérica.
19. Frecuencia cardiaca a lo largo de un minuto. Numérica
20. Frecuencia respiratoria a lo largo de un minuto. Numérica
21. Saturación basal al ingreso por pulsioximetría. Numérica
22. Gravedad al ingreso, mediante escala diseñada y validada por el equipo investigador[20]. Numérica discreta.
23. Presencia de VRS a partir del análisis antigénico del aspirado nasofaríngeo al ingreso (*RSV Card letitest*®, *Leti Diagnostics, Barcelona, España*)[51]. Binaria.
24. Hematimetría en los casos en los que fue realizada: parámetros hematológicos del hemograma convencional. Numérica
25. PCR en las primeras 48 h desde el ingreso. Numérica
26. PCT en las primeras 48 h desde el ingreso. Numérica
27. Leucocituria: presencia de dos o más cruces en la reacción de esterasa leucocitaria. Binaria.
28. Nitrituria cualquier detección de nitritos en la orina. Binaria.
29. Bacteriuria presencia de bacterias en el análisis microscópico del sedimento urinario. Binaria.
30. Días de estancia en planta. Numérica
31. Días de estancia en UCIP. Numérica
32. Soporte respiratorio requerido: con las siguientes posibilidades: oxigenoterapia en cánulas nasales, cánulas de alto flujo, VM no invasiva (CPAP, BiPAP), VM convencional y VM alta frecuencia. Cualitativa.
33. Necesidad de alimentación por SNG. Binaria.
34. Sobreinfección bacteriana grave, ya fuera sospechada en base a criterios clínicos previamente descritos [52-54] con proteína C reactiva (PCR) >70 mg/L o procalcitonina PCT >0,5 ng/ml, o bien confirmada con hemocultivos y/o urocultivos siempre que acontecieran en las primeras 48 horas desde el ingreso, excluyendo las infecciones consideradas nosocomiales. Binaria.

## 7. Análisis probabilístico. Redes bayesianas. Naïve Bayes.

### 7.1. Introducción al Clasificador Naïve Bayes

El modelo clasificatorio en el que se utiliza el teorema de Bayes junto con la hipótesis de independencia condicional de las variables predictivas se conoce bajo diversos nombres que incluye los del *ingenuo Bayes* [55], *naïve Bayes* o *simple Bayes*[55,56].

De manera gradual los investigadores se han dado cuenta de su potencialidad y robustez en problemas de clasificación supervisada[29,55,57]. En esta sección se va a hacer una revisión del paradigma *Naïve Bayes*, el cual debe su nombre a las hipótesis tan simplificadoras - independencia condicional de las variables predictivas dada la variable dependiente - sobre las que se construye dicho clasificador. El planteamiento clásico necesita de la estimación de un número de parámetros muy elevado por ello se ha simplificado paulatinamente las hipótesis sobre las que se construye hasta llegar al modelo *Naïve Bayes*. Sobre este modelo existen posibles variaciones como la posibilidad de plantear relaciones entre las variables independientes, lo que se conoce como NB aumentado y la posibilidad de seleccionar determinadas variables de manera selectiva para la inferencia, en el llamado NB selectivo.

### 7.2. Del Modelo Clásico al Clasificador Naïve Bayes

El teorema de Bayes indica que dados X e Y dos sucesos aleatorios cuyas probabilidades se denotan por  $p(x)$  y  $p(y)$  respectivamente, verificándose que  $p(y) > 0$ , supongamos conocidas las probabilidades a priori de los sucesos X e Y, es decir,  $p(x)$  y  $p(y)$  así como la probabilidad condicionada del suceso Y dado el suceso X, es decir  $p(y | x)$ .

La probabilidad a posteriori del suceso X conocido que se verifica el suceso Y, es decir  $p(x | y)$ , puede calcularse a partir de la siguiente fórmula:

$$P(x|y) \equiv \frac{P(x,y)}{P(y)}$$

y, por tanto

$$P(\mathbf{y} | \mathbf{x}) = \frac{P(\mathbf{x}, \mathbf{y})}{P(\mathbf{x})}$$

De estas dos ecuaciones se deduce:

$$P(x|y) = \frac{P(y|x) \cdot P(x)}{P(y)}$$

Por otro lado, el teorema de la probabilidad total permite calcular la probabilidad de  $Y$  a partir de  $P(x)$  y  $P(y|x)$ :

$$P(y) = \sum_x P(x, y) = \sum_x P(y|x) \cdot P(x)$$

**El teorema de Bayes:** Uniendo los dos resultados anteriores obtenemos el teorema de Bayes para dos variables:

$$P(x|y) = \frac{P(y|x) \cdot P(x)}{\sum_{x'} P(y|x') \cdot P(x')}$$

el cual nos permite calcular  $P(x|y)$  a partir de  $P(x)$  y  $P(y|x)$ . En medicina este teorema es fundamental porque es la base del diagnóstico médico. Por ejemplo,  $X$  puede representar la presencia ( $+x$ ) o ausencia ( $\neg x$ ) de una enfermedad, síntoma, prueba positiva o antecedente.  $P(x)$  es la *probabilidad a priori* de  $X$ , es decir, la probabilidad de que el paciente tenga o no tenga la enfermedad cuando no tenemos ningún específico sobre él. Por tanto,  $P(+x)$  coincide con la *prevalencia* de la enfermedad en la población considerada. En nuestro estudio la probabilidad de apnea a priori o la probabilidad de necesidad de VM. La probabilidad  $P(y|x)$  indica la probabilidad de que un síntoma  $Y$  esté presente o ausente, o la probabilidad de que un test dé positivo o negativo, en función de que el paciente tenga la enfermedad o no. En concreto,  $P(+y|+x)$ , que indica la probabilidad de que el síntoma esté presente o el test dé positivo cuando la enfermedad está presente, se denomina *sensibilidad*;

del mismo modo,  $P(\neg y | \neg x)$ , que es la probabilidad de que el síntoma esté ausente o de que el test dé negativo cuando la enfermedad está ausente, se denomina *especificidad*. La probabilidad  $P(x | y)$  es la *probabilidad a posteriori* de  $X$ , porque es la probabilidad de padecer la enfermedad dado cierto hallazgo. Por ejemplo,  $P(+x | +y)$  es la probabilidad de tener la enfermedad cuando el síntoma está presente o cuando el test ha dado positivo, y se denomina *valor predictivo positivo*; análogamente,  $P(\neg x | \neg y)$  se denomina *valor predictivo negativo*. El interés del teorema de Bayes es que permite calcular los valores predictivos y, por tanto, la probabilidad a posteriori de la enfermedad dado cierto hallazgo, a partir de la prevalencia, la sensibilidad y la especificidad.

En el problema de clasificación supervisada, tenemos que  $X$  es una variable unidimensional, mientras que  $Y = (Y_1 \dots Y_n)$  es una variable  $n$ -dimensional.

Vamos a plantear la formulación clásica de un problema de diagnóstico utilizando una terminología habitual en medicina. La terminología de uso incluye términos como:

- **Hallazgo**, con el cual nos referiremos a la determinación del valor de una variable predictiva  $Y$ . Así por ejemplo  $y$  (Valor de la variable  $y$ ) puede estar representando la existencia de fiebre en un determinado enfermo bronquiolitis.
- **Evidencia**, denota el conjunto de todos los hallazgos para un determinado individuo. Es decir  $y = (y_1, \dots, y_n)$  puede estar denotando (si  $n = 4$ ) que el individuo en cuestión es menor de 43 semanas de gestación, mujer, fiebre, y además no tiene antecedentes familiares de atopia.
- **Diagnóstico**, denota el valor que toman las variables aleatorias  $X$  las cual se refiere a una enfermedad como puede ser la presencia de apneas
- **Probabilidad a priori** del diagnóstico,  $p(x)$  se refiere a la probabilidad de un diagnóstico concreto, cuando no se conoce nada acerca de los hallazgos, es decir, cuando se carece de evidencia. Por ejemplo, a priori nuestro paciente ingresado tiene una probabilidad del 4,5% ( $p(x) = 0,045$ ) de padecer apnea cuando se decide su ingreso por bronquiolitis sin otros datos conocidos.
- **Probabilidad a posteriori** de un diagnóstico,  $p(x/y_n)$  es decir, la probabilidad de un diagnóstico concreto cuando se conocen  $n$  hallazgos (evidencia). Por ejemplo

sabiendo que el paciente es menor de 43 semanas de gestación la probabilidad sube al 12%  $p(x/y) = 0,12$

Por lo que se refiere a los  $n$  hallazgos o síntomas, se representarán por medio de las  $n$  variables aleatorias  $Y_1, \dots, Y_n$  y también asumiremos, a efectos de simplificar esta explicación, que cada variable predictiva es dicotómica, con valores 0 y 1 (aunque puede no serlo). El valor 0 en la variable  $Y_n$  indica la ausencia del  $n$ -ésimo hallazgo o síntoma mientras que el valor 1 indica la presencia del hallazgo o síntoma correspondiente.

El problema consiste en encontrar el diagnóstico más probable a posteriori, una vez conocido el valor de la evidencia. El cálculo de  $p(X | Y_1 = y_1, \dots, Y_n = y_n)$  puede llevarse a cabo utilizando el teorema de Bayes, y ya que el objetivo es calcular el estado de  $x$ , con mayor probabilidad a posteriori, no es necesario calcular el denominador del teorema de Bayes lo que reduce el número de parámetros a calcular (probabilidades condicionadas) de forma considerable.

Vamos finalmente a introducir el paradigma Naïve Bayes: diagnósticos excluyentes (en nuestro caso es booleano) y hallazgos condicionalmente independientes dado el diagnóstico. El paradigma Naïve Bayes se basa en dos premisas establecidas sobre las variables predictivas (hallazgos, síntomas) y la variable a predecir (diagnósticos). Dichas premisas son:

- Los diagnósticos son excluyentes, es decir, la variable  $X$  a predecir toma uno de sus  $n$  posibles valores: apnea sí o no.
- Los hallazgos son independientes dado el diagnóstico, es decir que, si se conoce el valor de la variable diagnóstico, el conocimiento del valor de cualquiera de los hallazgos es irrelevante para el resto de los hallazgos.

Pueden no cumplirse la hipótesis de que los hallazgos son condicionalmente independientes dado el diagnóstico principal, pues suele haber correlaciones debidas a variables intermedias que no pueden modelarse con el método probabilista clásico. Estas limitaciones fueron superadas con la aparición, en los años 1980, de las redes bayesianas de las que vamos a hablar a continuación, que presentan varias ventajas y permiten resolver problemas mucho más complejos.

El algoritmo Naïve Bayes puro es un algoritmo eficiente. Su aplicabilidad y eficacia se han demostrado mayores de lo que se podría esperar a pesar de violar la asunción de independencia condicional[58].

### 7.3. Definición de red bayesiana

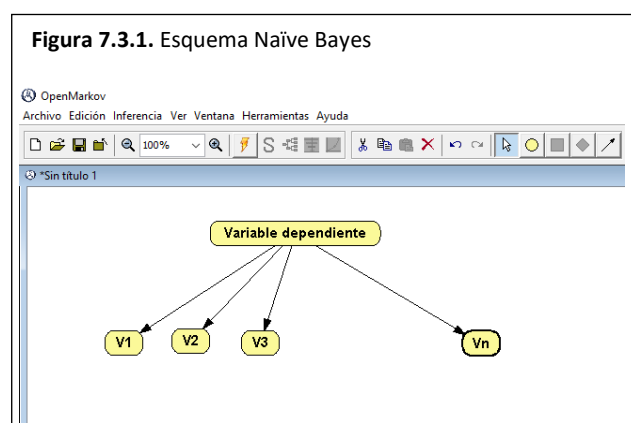
Una red bayesiana es una representación ilustrada de dependencias para razonamiento probabilístico, en la cual los nodos representan variables aleatorias y los arcos (flechas) simbolizan relaciones de dependencia directa entre las variables. La estructura del modelo bayesiano permite capturar las relaciones de dependencia que existen entre los atributos de los datos que se estudian, describiendo la distribución de probabilidad que administra un conjunto de variables especificando los cálculos de independencia condicional junto con probabilidades condicionales.

Una *red bayesiana* consta de los siguientes elementos:

- un *conjunto de variables*,  $\{X_i\}$ , cada una de las cuales puede tomar varios *valores*;
- un *grafo dirigido acíclico*, tal que cada nodo representa una de las variables anteriores y a cada variable le corresponde un nodo;
- una *distribución de probabilidad condicionada para cada variable y para cada configuración de sus "padres" en el grafo*. Para los nodos que no tienen padres, la probabilidad condicionada es simplemente la probabilidad a priori. La probabilidad conjunta de las variables de la red se define a partir de las probabilidades condicionadas:

$$P(x_1, \dots, x_n) = P(x_1 | pa(x_1)) \cdot K \cdot P(x_n | pa(x_n))$$

Esta propiedad se denomina *factorización de la probabilidad*, porque permite expresar la probabilidad conjunta como producto de probabilidades condicionadas y es la propiedad esencial de las redes bayesianas. El método Naïve Bayes es un precursor de una red bayesiana. Su



representación consta de una variable dependiente, en relación a las variables independientes que la explican (Figura 7.3.1). Es la más simple de las redes y sorteja las críticas que se vierten sobre él acerca de la exhaustividad de la variable independiente, cuando se centra como en nuestro caso en diagnósticos excluyentes y booleanos: presencia o ausencia de apneas en un caso, y probabilidad de evolución grave, en otro. Por otra parte, suele ser muy difícil o imposible en determinados casos especificar todas las causas que pueden producir un conjunto de hallazgos. Asume la independencia condicional de las variables independientes como se ha dicho anteriormente. Aun así el Naïve Bayes puro es un algoritmo eficiente como demuestran varios estudios [22,29-31]. La respuesta que genera ante el ingreso de evidencia es muy similar a las brindadas por otros clasificadores, que en esencia son mucho más complejos de desarrollar y lentos en cuanto a los tiempos de procesamiento requeridos para la generación de las redes. La selección concreta de variables independientes es un desarrollo del NB que mejora el rendimiento de la predicción y simplifica aún más el proceso de construcción de la red. Por ello ha sido el elegido en nuestra investigación.

#### 7.4. Interpretación causal

En la interpretación causal de un grafo dirigido un enlace  $A \rightarrow B$  significa que existe un mecanismo causal que hace que la presencia de  $A$  produzca  $B$ . Si se trata de un mecanismo determinista, la presencia de  $A$  siempre producirá  $B$ , mientras que si es no determinista puede ocurrir que  $A$  no siempre produzca  $B$ , sino sólo en algunos casos. La interpretación probabilista de un grafo dirigido generalmente se refiere a grafos acíclicos y consiste en entender el grafo como un mapa de independencias de una distribución de probabilidad. Causalidad implica correlación, pero correlación no implica causalidad. El modelo Naïve Bayes no es en esencia una representación causal sino probabilista de la variable principal respecto a las variables independientes, aunque puede ser el modelo de partida de una red más compleja y evolucionar a un Naïve Bayes aumentado arborizado o una red bayesiana causal.



## 8. Representación gráfica de la probabilidad: OpenMarkov

### Modelos gráficos probabilísticos

Los MGPs representan mediante una serie de grafos conectados por nodos y flechas de dirección, la probabilidad global del suceso estudiado a través de las probabilidades condicionadas de cada nodo y cuya inferencia se propaga por toda la red. Los modelos de gráficos probabilísticos son un marco teórico de referencia que permite describir las relaciones estadísticas entre distintas variables aleatorias que caracterizan un modelo probabilístico. Dada una gráfica probabilística, la tarea más importante a realizar es la de calcular la distribución marginal de un subconjunto de las variables. A esta tarea se le conoce con el nombre de inferencia. Han sido propuestos en varios trabajos para el campo de la medicina[26,28,31,59-61].

### OpenMarkov

Existen diversos programas para trabajar con MGPs en la actualidad con diversos grados de complejidad en su manejo. Se ha optado por **OpenMarkov 0.1.6** [23] dentro de los MGPs, una herramienta informática desarrollada y mantenida por el Centro de Investigación sobre Sistemas Inteligentes de Ayuda a la Decisión (CISIAD) del Departamento de Inteligencia Artificial de la UNED en Madrid bajo licencia de la “European Union Public Licence” (EURL) disponible en <http://www.openmarkov.org>[59].

Presenta varias ventajas la primera de las cuales es que se trata de *software* libre desarrollado por una universidad española. Tiene además un manejo sencillo con un interfaz gráfico muy intuitivo y es capaz de combinar diversos tipos de redes bayesianas, incluido el Naïve Bayes, con diagramas de influencia. Ofrece dos modalidades gráficas, una la representación relacional y otra el modo inferencia con las probabilidades a priori del modelo.

La ventaja más importante que ofrecen los MGPs respecto a otros métodos de análisis multivariante es que permiten representar a la vez la dimensión cualitativa y

cuantitativa de un problema en un entorno gráfico inteligible. Representan toda la información en un único formato (probabilístico y gráfico) lo que hace sencillas las interpretaciones, nos proporcionan una visión general del problema, generan un conjunto de alternativas ordenadas y facilita la explicación de las conclusiones. Otra ventaja importante es que pueden trabajar con datos perdidos de una manera eficiente, algo que en la práctica es deseable y supera a los modelos de RL. También permiten reducir el sobreajuste a los datos mediante la simplificación de su estructura y, como técnica estadística bayesiana, combinar el conocimiento previo que tenemos respecto al problema de estudio con datos experimentales. En el contexto de la inferencia, las redes bayesianas y su representación gráfica, permiten realizar inferencias bidireccionales; esto es, desde los efectos a las causas y desde las causas a los efectos.

## 9. Estudio epidemiológico de los ingresos por BA

### Introducción

A pesar del paso del tiempo no existe ninguna patología infecciosa, reconocida ya desde los inicios de la pediatría europea[1,2], que genere mayor carga asistencial en los servicios de salud, que la bronquiolitis aguda (BA) [5,62-65]. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el responsable en aproximadamente el 60-85 % de los casos[65,66]. Como en los primeros abordajes terapéuticos[2], no existe un tratamiento etiológico disponible para la enfermedad una vez establecida y la terapéutica se basa en cuidados generales y medidas de soporte respiratorio de mayor o menor intensidad que se han actualizado en los últimos años en diversas guías de práctica clínica (GPC)[4,10,67,68].

La posibilidad de la vacunación en el lactante o en la embarazada está cada vez más cerca [44] y la estrategia para combatir esta enfermedad pasa por conocer adecuadamente su comportamiento epidemiológico según las características geográficas y ambientales de cada zona, para poder así establecer medidas ajustadas a cada circunstancia. Los estudios epidemiológicos sobre BA publicados en Europa, sobre todo de pacientes ingresados, presentan cierta disparidad en los resultados[5,64,69-72]. La actualización de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la BA y su implementación, como en nuestro caso, desde el año 2010[4], obliga a evaluar las consecuencias de su implantación y su repercusión en la dinámica hospitalaria.

Nuestro objetivo es describir y contrastar las principales variables epidemiológicas y clínicas en pacientes ingresados en un hospital de tercera referencia, de una población costera situada al sur de Europa durante 5 epidemias recientes de BA tras la implantación estable de una GPC desde el año 2010 [4]. Analizaremos la incidencia de ingresos en relación a las consultas en urgencias y la necesidad de atención en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) así como la gravedad en términos de estancia hospitalaria y sus factores asociados. Pretendemos además determinar el inicio de la situación de epidemia en nuestro medio y su variabilidad anual.

## Pacientes y método específicos de este apartado

Estudio analítico retrospectivo de las cohortes de pacientes ingresados en un hospital pediátrico de tercer nivel del desde el 1 de octubre de 2010 al 31 marzo de 2015 con diagnóstico clínico al alta de BA según los criterios clásicos de McConnochie, definidos como el primer episodio agudo de dificultad respiratoria de vías bajas asociado a un cuadro catarral previo en menores de 24 meses [49]. Este hospital materno-infantil es la cabecera asistencial de referencia de un servicio de salud, con una población de 1,2 millones de habitantes y una población pediátrica adscrita directa de unos 100.000 niños, donde se estimó en 42.530 los menores de 24 meses susceptibles durante el periodo de estudio. Su situación geográfica costera en el paralelo 36° 43' 0" N, con un clima mediterráneo, hace que se trate del hospital pediátrico de referencia más al sur de Europa.

La historia clínica de nuestros pacientes recoge de forma homogénea las principales variables al ser una patología recurrente y estandarizada. Los criterios de ingresos seguidos fueron los de la GPC previamente referida [4]. En nuestro hospital todos los pacientes fueron investigados al ingreso para ubicación de cohortes respecto a la presencia del VRS a partir del análisis antigénico del aspirado nasofaríngeo al ingreso (*RSV Card letitest*®, *Leti Diagnostics, Barcelona, España*)[51]. Durante la estancia, todos los pacientes fueron monitorizados mediante oximetría de pulso al ingreso hasta la completa estabilidad clínica en una planta de hospitalización específica para lactantes con BA.

Los investigadores también revisaron los registros de urgencias para determinar el número e incidencia de pacientes distintos con código diagnóstico al alta de BA durante el periodo de estudio. De los pacientes ingresados, se revisó la historia clínica informatizada para recoger variables demográficas y clínicas.

De cada paciente se recogieron las variables sexo, edad, mes de ingreso, peso al nacimiento, edad gestacional, edad de la madre, edad postmenstrual, parto múltiple, cesárea, exposición ambiental y/o durante la gestación al tabaco, lactancia materna, hermanos menores de 6 años y de 6 a 14 años, atopia en familiares de primer grado, enfermedades crónicas (antecedentes de cardiopatía, enfermedad neurológica y displasia broncopulmonar), días de evolución previa al ingreso, fiebre, grado hiporexia, bajo peso

(por debajo del percentil 3), gravedad al ingreso mediante escala validada[20], presencia de apneas previas y durante el ingreso, días de estancia en planta y en cuidados intensivos e infección bacteriana grave asociada, confirmada o sospechada. Los casos de ITU y sepsis, mediante confirmación por urocultivos y/o hemocultivos positivos junto a clínica compatible. En casos de sobreinfección respiratoria sospechada, ésta se estableció según criterios clínicos y analíticos previamente descritos [52-54] con elevación de reactantes por encima de 70 mg/L para la PCR y de 0,5 ng/ml para la procalcitonina.

El inicio de la epidemia se consideró cuando la incidencia semanal de BA en urgencias fue mayor del límite superior del intervalo de confianza al 95% de la línea base de incidencia de casos fuera del periodo epidémico (abril a septiembre), durante dos semanas consecutivas según el método clásico de Serfling[73].

Se contrastó el comportamiento de las variables según la presencia del VRS y se analizaron los factores de riesgo de prolongación del ingreso, tomando como referencia la mediana de días de estancia hospitalaria según estudios previos[66]. Se excluyeron en este caso los pacientes con enfermedad de base, para centrarnos en los pacientes sanos que suponen alrededor del 95% en la mayoría de las series[70,74,75]. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 23.0. Las variables cualitativas se resumieron mediante porcentajes y las cuantitativas con la media y la desviación estándar. La asociación entre variables cualitativas se analizó mediante prueba Chi-cuadrado. El análisis multivariante de los factores asociados con una estancia prolongada se realizó mediante regresión logística, incluyendo en el modelo final aquellas variables con una significación  $p < 0,25$  en el análisis bivariante. Se consideraron estadísticamente significativos todos los contrastes de hipótesis con una  $p < 0,05$  y todos los intervalos de confianza se estimaron con un nivel de confianza del 95%.

## Resultados

Durante el periodo de estudio, el 15,21% (6.468 pacientes) de los menores de 24 meses consultaron en urgencias de nuestro hospital por BA y el 2,36% de los casos fueron ingresados (1.006 pacientes). Las características de nuestra muestra se resumen en la **tabla 9.1**.

	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación estándar	Rango intercuartílico
Peso al nacimiento (g)	432	5150	3053,78	3130	673,303	2700-3500
Semanas de gestación	25,0	42,0	38,007	38,5	2,59	37-40
Edad (meses)	0,13	18,14	2,4640	1,83	2,05	1,117-3,195
Edad postmenstrual	34,29	105,86	48,5362	46,28	8,62	42,85-52,0
Edad de la madre (años)	15	48	29,45	30	6,06	25-34
Estancia total	1	60	6,17	5	4,89	3-7
Estancia en UCIP	1	25	7,2588	6	4,82	4-9

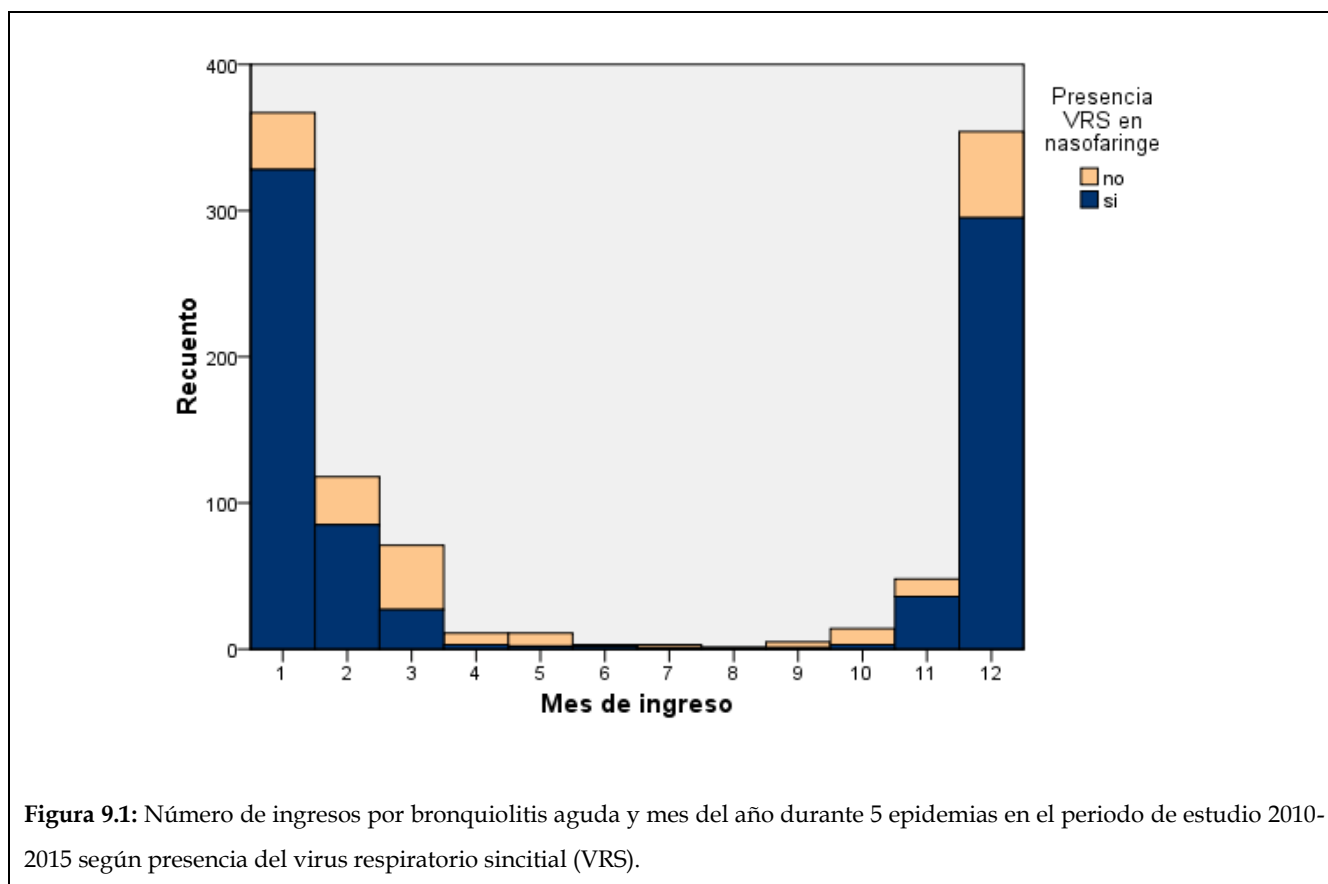
La línea base de incidencia semanal calculada en los periodos de abril a octubre fue de 5,17 casos por semana (IC 95%: 4,46-5,91). El inicio de la epidemia para cada temporada, según nuestra densidad de incidencia, se muestra en la **tabla 9.2**. La diferencia de inicio en nuestra serie fue de 4 semanas. La frecuencia mensual de ingresos se muestra en la **Figura 9.1**. La edad al ingreso se distribuye según se muestra en la figura 9.2.

	Media casos/semana	Intervalo de confianza	Inicio de la epidemia
2010-2011	5,83	3,63-8,04	1ª sem octubre
2011-2012	5,73	3,81-7,65	1ª sem octubre
2012-2013	4,50	2,91-6,09	1ª sem octubre
2013-2014	5,52	3,31-7,73	4ª sem septiembre
2014-2015	4,45	3,19-5,70	3ª sem octubre
<b>Total</b>	<b>5,17</b>	<b>4,46-5,91</b>	

Sem: Semana

De los pacientes ingresados, en el 77,9% se pudo identificar el VRS en el aspirado nasofaríngeo. En la **tabla 9.3** se muestran las variables según la presencia del VRS junto a la muestra *n* alcanzada por cada variable. La media de edad fue 2,46 meses (IC 95%: 2,34-2,59). El 71,8% eran menores de 3 meses, el 93,6% eran menores de 6 meses y solo el 0,5% eran mayores de 12 meses. El 53,3 % eran varones y el 81,5% fueron de más de 37 semanas de gestación; el 15,6% de 32 a 37 semanas y el 2,9% eran de menos de 32 semanas. El 7,6% fueron embarazos múltiples y el 30,8% fueron cesáreas. El 40% fueron alimentados con lactancia materna exclusiva. El 17,6% sufrieron tabaquismo gestacional y el 38,6 % tabaquismo ambiental. Tenían antecedentes de atopia en familiares de primer grado el 22,6%. El 63,4% tenían hermanos menores de 6 años y el 24,2% tenían hermanos de 6 a 14 años. Los antecedentes de cardiopatía, enfermedad neurológica y displasia broncopulmonar se detectaron en el 2,9%, 1,3% y 1,7% respectivamente. En 9 casos que

recibieron alguna dosis de palivizumab se detectó el VRS. El 53,9% consultó en el primer día de aparición de la dificultad respiratoria.



El 37,3% presentaba fiebre y el 28,8% tenían una saturación de oxígeno menor del 92% al consultar. El 31,1% tenía una ingesta inferior al 50%. Presentaban bajo peso en percentil  $p < 3$  el 8,0%. Según la escala de gravedad al ingreso, el 62,6% se catalogó de intensidad moderada y el 5,4% de graves. El 10,8% refirieron apnea previa al ingreso, pero solo el 4,9% de los pacientes presentaron apneas durante el ingreso. El 13,9% requirió alimentación por sonda enteral y el 8,5% ingreso en UCIP (85 casos: 53 CPAP, 21 VMI, 4 VM alta frecuencia, cánulas alto flujo 7). Solo el 11,4% no precisó oxigenoterapia. El 15,5% padeció una infección bacteriana grave (en tres variedades detectadas: ITU, sobreinfección respiratoria y sepsis (Tabla 9.2) de las que solo un 1,9% se catalogó de nosocomial. Se registró reingreso en el 2,1% de los casos. Hubo 2 fallecimientos, lo que supone un 0,19 % de los pacientes hospitalizados.

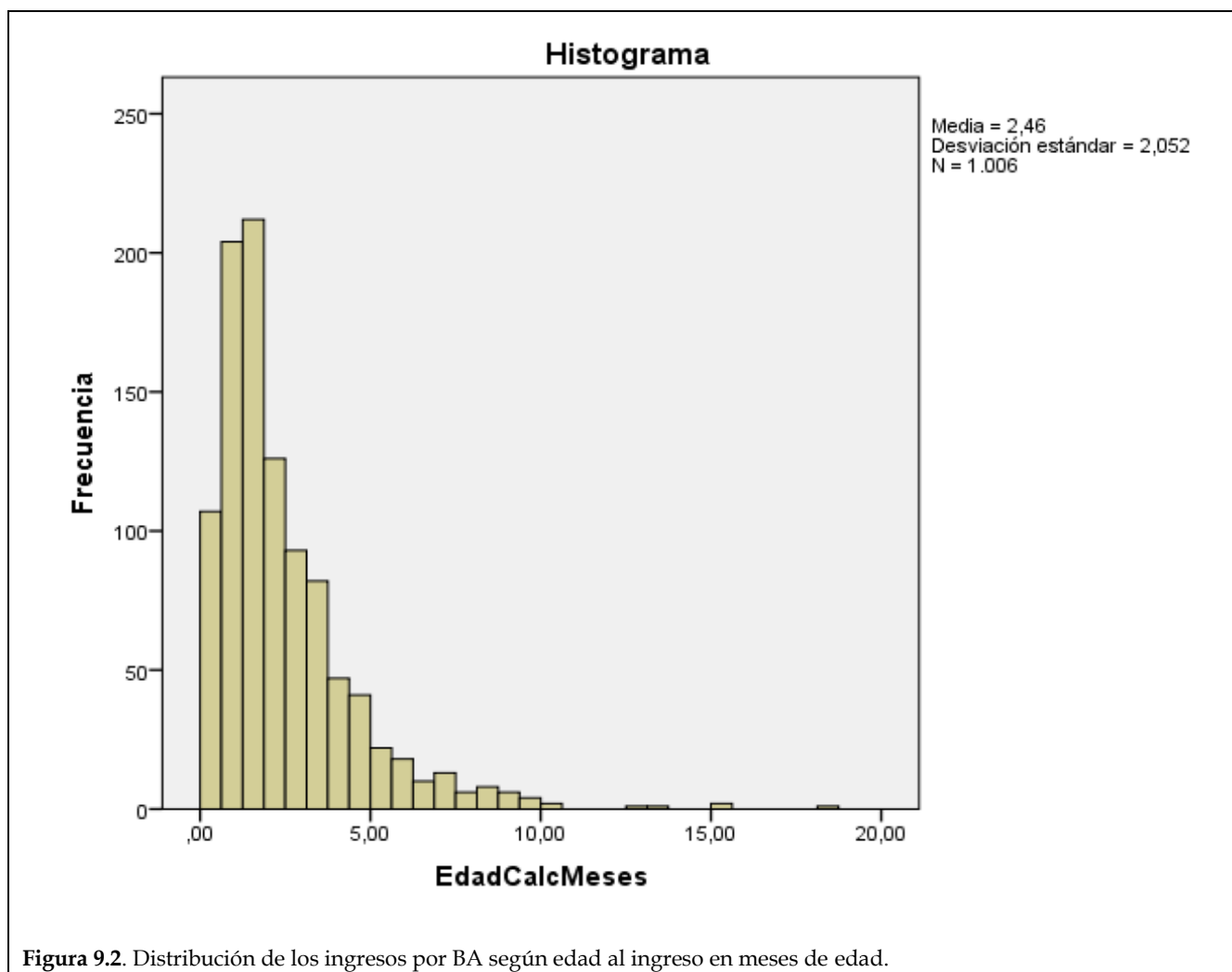
<b>Tabla 9.3.</b> Comparación de variables epidemiológicas y clínicas según la presencia de VRS en casos de bronquiolitis en pacientes ingresados, mediante prueba de Chi-cuadrado.					
	(n 1006)	%	VRS % (n 778)	No VRS % (n 228)	P valor
<b>Edad (meses)</b>	<b>1006</b>				<b>0,866</b>
<1		21,1	21,5	19,8	
1-3		50,6	50,4	51,4	
>3		28,3	28,1	28,8	
<b>Sexo</b>	<b>1006</b>				<b>0,025</b>
Varón		53,3	51,4	59,1	
Mujer		46,7	48,6	40,9	
<b>Peso RN (g)</b>	<b>944</b>				<b>0,041</b>
<2300		12,2	10,8	17,1	
2300-3100		36,7	36,8	36,2	
>3100		51,1	52,4	46,7	
<b>Edad gestacional (semanas)</b>	<b>998</b>				<b>&lt;0,001</b>
≥37		81,5	83,9	73,0	
32-36		15,6	14,4	19,8	
<32		2,9	1,7	7,2	
<b>Embarazo múltiple</b>	<b>963</b>	<b>7,6</b>	<b>7,3</b>	<b>8,9</b>	<b>0,438</b>
Cesárea	968	30,8	31,1	30,0	0,779
<b>Edad materna (años)</b>					<b>0,009</b>
<25		26,2	23,4	36,0	
25-30		28,5	29,7	24,2	
30-34		25,2	25,8	23,0	
>34		20,2	21,1	16,9	
<b>Lactancia materna</b>	<b>915</b>	<b>40,0</b>	<b>42,2</b>	<b>32,2</b>	<b>0,010</b>
<b>Tabaquismo gestacional</b>	<b>924</b>	<b>17,6</b>	<b>17,0</b>	<b>19,7</b>	<b>0,365</b>
<b>Exposición humo del tabaco</b>	<b>925</b>	<b>38,6</b>	<b>35,7</b>	<b>48,8</b>	<b>0,001</b>
<b>Atopia familiar</b>	<b>966</b>	<b>22,6</b>	<b>21,6</b>	<b>26,0</b>	<b>0,185</b>
<b>Hermanos &lt; 6 años</b>	<b>865</b>	<b>63,4</b>	<b>61,8</b>	<b>68,8</b>	<b>0,068</b>
<b>Hermanos 6-14 años</b>	<b>865</b>	<b>24,2</b>	<b>25,3</b>	<b>20,5</b>	<b>0,184</b>
<b>Días de evolución</b>	<b>961</b>				<b>0,437</b>
1º día		54,0	53,1	57,2	
2º día		22,0	22,1	21,6	
3º día		12,3	13,2	9,1	
>3º día		11,7	11,6	12,0	
<b>Fiebre &gt;38°C</b>	<b>996</b>	<b>37,3</b>	<b>39,6</b>	<b>29,9</b>	<b>0,009</b>
<b>Saturación &lt;92%</b>	<b>848</b>	<b>28,8</b>	<b>30,7</b>	<b>22,6</b>	<b>0,080</b>
<b>Ingesta &lt;50%</b>		<b>31,1</b>	<b>32,2</b>	<b>26,9</b>	<b>0,156</b>
<b>Peso p&lt;3%</b>	<b>920</b>	<b>8,0</b>	<b>7,1</b>	<b>10,8</b>	<b>0,096</b>
<b>ESBA</b>	<b>581</b>				<b>0,064</b>
Leve		33,0	30,8	35,7	
Moderada		62,6	62,4	62,7	
Grave		5,4	6,8	1,6	
<b>Apnea previa a ingreso</b>	<b>999</b>	<b>10,8</b>	<b>9,7</b>	<b>14,9</b>	<b>0,029</b>
<b>Apneas durante ingreso</b>	<b>999</b>	<b>4,9</b>	<b>4,9</b>	<b>5,4</b>	<b>0,738</b>
<b>Alimentación por sonda</b>	<b>996</b>	<b>13,9</b>	<b>15,0</b>	<b>9,5</b>	<b>0,039</b>
<b>Ingreso en UCIP</b>	<b>1006</b>	<b>8,5</b>	<b>8,5</b>	<b>8,1</b>	<b>0,836</b>
<b>Infección bacteriana grave</b>	<b>977</b>	<b>15,5</b>	<b>16,3</b>	<b>12,3</b>	<b>0,446</b>
No		84,5	83,7	87,7	
ITU		3,0	3,2	1,9	
<b>Infección respiratoria</b>		<b>10,9</b>	<b>11,3</b>	<b>9,4</b>	
Sepsis		1,6	1,8	0,9	
<b>Reingreso</b>	<b>1006</b>	<b>2,1</b>	<b>1,8</b>	<b>3,2</b>	<b>0,223</b>

ESBA: Escala de severidad de la bronquiolitis aguda. UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos. ITU: Infección del tracto urinario.

VRS: virus respiratorio sincitial



La estancia media por temporadas no presentó diferencias significativas. El análisis comparativo de los pacientes con mayor estancia respecto de la mediana de estancia, que se situó en 5 días, se presenta en la **tabla 9.4**. En el modelo final, fueron significativas la edad, la presencia de apnea antes del ingreso, la infección bacteriana asociada y la ingesta inferior al 50% al ingreso (**tabla 9.5**).



<b>Tabla 9.4.</b> Comparación de variables epidemiológicas y clínicas según días de estancia de pacientes con bronquiolitis mediante prueba de Chi-cuadrado.				
	<b>Total % (n 950)</b>	<b>≤5 días (n 561)</b>	<b>&gt;5 días (n 386)</b>	<b>P valor</b>
<b>Edad (meses)</b>				<b>&lt;0,001</b>
<1	21,1	15,5	28,2	
1-3	50,6	51,6	49,8	
>3	28,3	32,9	22,5	
<b>Sexo</b>				0,889
Varón	53,3	53,5	53,0	
Mujer	46,7	46,5	57,0	
<b>Peso RN (g)</b>				<b>&lt;0,001</b>
<2300	12,2	8,9	16,4	
2300-3100	36,7	35,3	38,4	
>3100	51,1	55,8	45,3	
<b>Edad gestacional (semanas)</b>				<b>&lt;0,001</b>
≥37	81,5	86,8	74,8	
32-36	15,6	10,5	22,0	
<32	2,9	2,7	3,1	
<b>Embarazo múltiple</b>	7,6	5,2	10,8	<b>0,001</b>
<b>Cesárea</b>	30,8	29,8	32,2	0,423
<b>Edad materna (años)</b>				0,303
<25	26,2	27,1	25,0	
25-30	28,5	28,2	28,8	
30-34	25,2	26,7	23,3	
>34	20,2	18,0	23,0	
<b>Lactancia materna</b>	40,0	38,9	41,3	0,450
<b>Tabaquismo gestacional</b>	17,6	17,8	17,3	0,843
<b>Exposición humo del tabaco</b>	38,6	39,4	37,6	0,577
<b>Atopia familiar</b>	22,6	23,8	20,9	0,280
<b>Hermanos &lt; 6 años</b>	63,4	60,5	66,8	0,054
<b>Hermanos 6-14 años</b>	24,2	25,8	22,4	0,273
<b>Días de evolución</b>				0,032
1º día	54,0	49,8	59,3	
2º día	22,0	24,2	19,3	
3º día	12,3	13,7	10,6	
>3º día	11,7	12,4	10,8	
<b>Fiebre &gt;38°C</b>	37,3	36,7	39,6	0,208
<b>Saturación &lt;92%</b>	28,8	25,4	37,2	<b>0,001</b>
<b>Ingesta &lt;50%</b>	31,1	28,5	34,3	0,102
<b>Peso p&lt;3%</b>	8,0	5,4	11,4	<b>0,002</b>
<b>ESBA</b>				<b>0,028</b>
Leve	33,0	35,7	26,4	
Moderada	62,6	59,9	66,1	
Grave	5,4	4,4	7,5	
<b>Apnea previa a ingreso</b>	10,8	6,1	16,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>Apneas durante ingreso</b>	4,9	0,5	10,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>Alimentación por sonda</b>	13,9	2,7	27,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ingreso en UCIP</b>	8,5	0,5	18,4	<b>&lt;0,001</b>
<b>Infección bacteriana grave</b>	15,5	4,2	29,3	<b>&lt;0,001</b>
No	84,5	95,8	70,7	
ITU	3,0	1,1	5,2	
Infección respiratoria	10,9	2,8	20,9	
Sepsis	1,6	0,4	3,2	
<b>Reingreso</b>	2,1	1,1	3,5	<b>0,009</b>
<b>VRS +</b>	77,9	75,8	80,7	0,096

ESBA: Escala de severidad de la bronquiolitis aguda. UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos. ITU: Infección del tracto urinario. VRS: virus respiratorio sincitial.

**Tabla 9.5:** Resultados del análisis de regresión logística de las variables asociadas a mayor estancia en pacientes ingresados por bronquiolitis con su *Odds Ratio* e intervalo de confianza.

	OR	IC (95%)
<b>Peso RN</b>		
< 2300 g	2,75	1,32 - 5,70
2300 g - 3100 g	1,72	1,08 - 2,75
> 3100 g	1 (referencia)	
<b>Edad</b>		
< 1 mes	4,02	1,96 - 8,26
1 - 3 meses	2,95	1,60 - 5,43
> 3 meses	1 (referencia)	
<b>Ingesta</b>		
< 50%	2,01	1,16 - 3,47
50% - 75%	1,19	0,69 - 2,05
> 75%	1 (referencia)	
<b>Apnea previa</b>	2,52	1,10 - 5,74
<b>IBG</b>	11,95	5,09 - 28,02

RN: recién nacido; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza. IBG: infección bacteriana grave.

## Discusión

Tras la implementación de la GPC del año 2010, la perspectiva de 5 epidemias son un tiempo razonable para evaluar su impacto. En la latitud de este centro hospitalario, se suele considerar octubre como el mes de inicio de la epidemia de BA, pero existió una variabilidad de 4 semanas, como ha sido previamente referido [5]. En otras latitudes europeas, como en Grecia, la epidemia se inicia en diciembre, con un pico en febrero [71]. Los abordajes que puedan tener su actuación a través de la inmunidad de la embarazada, como se establece con la tosferina, deben tener en cuenta estos aspectos a la hora de planificar la estrategia de prevención[44].

Aunque clásicamente se ha considerado 24 meses la edad límite para el diagnóstico de BA, cada vez son más los autores que centran su estudio en los primeros 12 meses como una edad más adecuada para definir esta enfermedad [70,76]. El comportamiento real de la fisiopatología de la BA en los lactantes menores de 6 meses difiere de forma significativa de aquellos de mayor edad tanto por el grado de maduración inmunológica y funcional, como por el tamaño de las vías respiratorias. En nuestra serie el 93% de los ingresos eran menores de 6 meses y solo el 0,5% de los ingresos por BA superaron el año de vida para una edad

media de 2,46 meses. En publicaciones de nuestro entorno cercano el 2,7 % de los ingresos por BA son mayores de 1 año [5].

La edad media de los ingresados muestra amplia variabilidad según se recoge en un extenso análisis epidemiológico de la evidencia[77], lo que sin duda condiciona otras variables como, los ingresos en UCIP y la estancia media. Tanto la estancia media en planta como en UCIP debe necesariamente estar referida a la edad media de los ingresos y a la proporción de prematuros en la serie. Sin esta estandarización no son comparables los resultados publicados. En estudios de tendencias, se ha observado una disminución de la edad de ingreso [64,74] en los últimos años. Globalmente, de lo revisado y de acuerdo con nuestros resultados, la edad de ingreso parece sensiblemente inferior respecto a publicaciones de nuestro entorno de antes de la implantación de la GPC con edades medias de 3,4 meses [78], 3,9 meses [64] y 5,5 meses[79].

El 15,21 % anual de nuestra población susceptible consultó en urgencias por bronquiolitis y el 2,36% de la población susceptible precisó ingreso. En estudios previos este dato oscila entre el 2,1% [5], el 2,3 % [74] o 4,5 [76], con una tendencia dispar según las publicaciones que va desde estable [74], en disminución [63] o en aumento[76].

En todas las series publicadas existe un predominio de varones [5,62,66,70] que es más acusado (con una significación  $p < 0,05$ ) para el caso de BA no producidas por el VRS. También el menor peso al nacimiento y la menor edad gestacional están en relación con la BA no-VRS, muy probablemente por el efecto que la administración de palivizumab tiene en nuestro medio (Tabla 3).

La lactancia materna tiene un comportamiento que parece proteger más a la BA por virus distintos del VRS, lo que ya ha sido referido previamente[75]. Dado que el VRS es un virus estacional con menor estabilidad inmunogénica (induce una respuesta pobre y poco duradera[80,81]), es probable que la leche materna no tenga el nivel de IgA secretora respecto al nivel conseguido frente a los virus no-VRS con mayor estabilidad a lo largo de las distintas epidemias. Ello también explica que en nuestra serie se observe el mantenimiento de la incidencia de ingresos por BA con VRS con independencia de la edad de las madres, al contrario que en los casos no-VRS, donde van disminuyendo con la edad

materna con una significación  $p < 0.01$  (Tabla 9.3). La distribución de casos de las bronquiolitis no-VRS es menos explosiva y más uniforme que la del VRS, tal como se aprecia en la figura 1.

La prevalencia de tabaquismo gestacional está en las cifras descritas en nuestro entorno[82]. La exposición ambiental y gestacional al humo del tabaco ha sido considerada clásicamente como un factor de riesgo de ingreso aun claramente vigente[76,83], que en nuestra serie parece afectar en mayor medida a los casos de BA no-VRS ( $p < 0,01$ ; tabla 9.3) aunque no se relacionó con mayor estancia (tabla 7.4). Tampoco la fiebre mostró relación con mayor estancia y su presencia se asoció al debut de la BA en el 37,3% de los casos, con predominio para los casos por VRS ( $p < 0,01$ ; tabla 9.3).

La apnea previa al ingreso como motivo de consulta asociada a la BA tiene un comportamiento diferente y es más frecuente en los casos no-VRS. La incidencia del 5% de apneas durante el ingreso no muestra diferencias con las series publicadas [8]. Las apneas en la BA pueden ser obstructivas, centrales y mixtas. Es probable que las apneas previas al ingreso sean de predominio obstructivo y, tras el ingreso, con los cuidados respiratorios hospitalarios, tengan menor incidencia. El comportamiento, en este sentido, parece diferente en los casos por VRS respecto a los no-VRS (tabla 9.3). La presencia de apneas previas al ingreso detectadas por los cuidadores se mostró como factor de riesgo de prolongación de la estancia (tablas 9.4 y 9.5).

Respecto a la necesidad de cuidados especiales la alimentación por sonda es más frecuente en los casos VRS, probablemente por la mayor gravedad de la BA, pero no hay diferencia en la prevalencia de ingresos en la UCIP, que en nuestro estudio fue globalmente del 8,5% de los ingresos en planta. En nuestra unidad no se utilizan cánulas de alto flujo (CAF) en planta por su coste y por la falta de estudios sobre su eficacia y seguridad. Los pacientes que la precisan ingresan en UCIP sin que nuestra cifra de ingresos sea superior a la publicada que oscila entre un 6 y un 16%[64,70,71,75] . Aunque ampliamente utilizada y con resultados prometedores no ha sido recomendada para utilizarla en plantas de hospitalización a día de hoy en una reciente revisión [84].

Los antecedentes de cardiopatía, enfermedad neurológica y displasia broncopulmonar son semejantes a otros trabajos [74,77]. Su presencia es un criterio de riesgo de ingreso en la UCIP y de prolongación de la estancia por sí mismas. Por ello, en nuestro análisis de estancia prolongada, han sido excluidos.

La presencia de hermanos en el entorno familiar, la atopia familiar y los días de evolución no mostraron relación con la etiología de la BA ni con la prolongación de la estancia. Del resto de variables estudiadas en la tabla 4, el análisis de regresión logística multivariante mostró, como factores de riesgo de estancia prolongada, el bajo peso al nacimiento, la menor edad, la presencia de apneas previas al ingreso y la ingesta inferior al 50% (Tabla 9.5), muy en consonancia con trabajos previos[66].

La coinfección bacteriana en vías respiratorias bajas en un epitelio destruido por virus como el VRS, en pacientes que aún no tienen edad o no han completado la vacunación antineumocócica, no tiene la relevancia que merece en los diversos estudios publicados, si bien existe evidencia suficiente para afirmar su implicación frecuente en casos que acaban precisando ingreso en una UCIP [52,75]. Su concurrencia es un claro factor de riesgo de prolongación de la estancia. En estudios recientes se ha implicado hasta en el 29% de las viriasis respiratorias en niños [54]. En nuestra serie, el diagnóstico clínico de sobreinfección bacteriana respiratoria, ya fuera confirmada o sospechada, superó con creces al de ITU grave.

Las limitaciones de nuestro trabajo son las inherentes a cualquier estudio retrospectivo como las dificultades de recogida y pérdidas de información. Hay que añadir el hecho de estar circunscrito a pacientes ingresados y de un solo hospital. No se han documentado las consultas en centros de atención primaria previas al ingreso, que en otras series alcanzan el 21% de la cohorte anual[5]. Tampoco se han tenido en cuenta los efectos de las coinfecciones virales que se estiman en torno a un 30% de los casos[66], aunque no sean imprescindibles para el diagnóstico, como se ha comentado anteriormente.

## 10. Incidencia de apneas y estudio de sus factores de riesgo en la Bronquiolitis Aguda

### Introducción

La bronquiolitis aguda (BA) es la patología respiratoria más frecuente de hospitalización en la infancia y la apnea es una de sus complicaciones más temibles en lactantes. Es causa por sí misma de ingreso hospitalario y, con frecuencia, en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). En estudios recientes, la incidencia de apnea en estos pacientes varía según las series entre 1,2% y 28,8 % [8,14,16,85], aunque es muy probable que esta gran variabilidad esté motivada por la definición de apnea y la confusión de los tipos de apneas registradas en los diferentes estudios. En la BA es posible la aparición de apneas centrales, obstructivas o mixtas. Las apneas obstructivas en lactantes pequeños están en clara relación con la fisiopatología de la bronquiolitis, con aumento de secreciones e inflamación de la vía aérea. El mecanismo por el que la BA provoca apneas centrales no es bien conocido, aunque parece relacionado con la liberación facilitada de neurotransmisores GABA[86] tras la infección y la estimulación de quimiorreceptores laríngeos[87,88] por la respuesta inflamatoria frente al virus. Parece además que los distintos virus implicados en la BA no presentan diferencias en la incidencia de aparición de apneas [8] y no está claro qué papel representan en su desarrollo la demostrada frecuencia de coinfecciones descrita para la BA[89].

Se han definido diversos factores de riesgo de apnea en la BA, no todos de forma constante. Los más aceptados están en relación con la prematuridad, la menor edad al diagnóstico, la ausencia de fiebre y el bajo peso [8,16,90] mientras que el tabaquismo durante la gestación, la exposición ambiental al tabaco, el tiempo de evolución, la lactancia artificial, la menor ingesta o la gravedad de la BA según diversas escalas no muestran resultados homogéneos en las series publicadas[8,16,85,91,92]. Son escasos los trabajos centrados específicamente en el estudio de la aparición de apneas en la BA [93] y no hemos encontrado un estudio que trate de unificar los diversos factores de riesgo estudiados en un espacio y un tiempo determinados para un modelo de predicción.

La posibilidad de contar con una herramienta para mejorar la predicción de aquellos lactantes con mayor probabilidad de presentar apneas puede ayudar al clínico a anticiparse a las complicaciones y optimizar los recursos que en épocas de alta incidencia de BA pueden ser limitados como los monitores de apnea, de pulsioximetría, las cánulas de alto flujo o los dispositivos de CPAP.

Nuestro objetivo es conocer la incidencia de apneas en nuestro medio durante el ingreso en lactantes con diagnóstico de BA y definir los factores de riesgo asociados a su aparición, para construir un modelo de predicción y estimar su rendimiento en una serie extensa de pacientes.

### **Pacientes y método específicos de este apartado**

Estudio analítico observacional retrospectivo de casos y controles anidados en una cohorte de pacientes ingresados con BA. Se incluyeron en el estudio los pacientes seguidos durante su estancia en un hospital de tercera referencia desde enero de 2010 a marzo de 2015 con diagnóstico clínico de BA según los criterios clásicos de McConnochie [49]. Se excluyeron los pacientes con enfermedades crónicas de base, como cardiopatías congénitas, enfermedades neurológicas con repercusión motora, displasia broncopulmonar, errores innatos del metabolismo, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. Todos nuestros pacientes fueron investigados respecto de la presencia del virus respiratorio sincitial (VRS) a partir del análisis antigénico del aspirado nasofaríngeo al ingreso, según técnicas previamente descritas [51]. El trabajo fue posible dado que la historia clínica informatizada de nuestros casos recoge de forma homogénea, diaria y activa las variables a estudio por ser una patología recurrente y estandarizada. Además, todos los pacientes fueron monitorizados mediante oximetría de pulso hasta la estabilidad clínica completa, para detectar alteraciones en la saturación basal y/o la frecuencia cardiaca.

Los investigadores revisaron las historias informatizadas de forma disociada para recoger variables demográficas y clínicas durante la estancia manualmente, complementada con búsqueda informatizada de la variable principal: **apnea durante el ingreso**. En nuestro protocolo se considera apnea cualquier episodio de cese de la respiración de al menos 20 segundos, o de menor duración si asocia disminución de la



saturación y/o la frecuencia. Los pacientes con BA que sufrieron al menos un episodio de apnea durante la estancia fueron considerados casos y el resto controles.

Además de cada paciente se recogieron las variables sexo, edad, mes de ingreso, peso al nacimiento, edad gestacional, edad postmenstrual, gestación múltiple, cesárea, exposición gestacional y postnatal al tabaco, tipo de lactancia, atopia en familiar de primer grado (definida como asma, dermatitis atópica o alergia demostrada), días de evolución previa al ingreso, fiebre, hiporexia con ingesta < 50% de lo habitual, bajo peso en percentil inferior al p3 según las gráficas de la OMS, gravedad mediante escala previamente validada [20] y sobreinfección bacteriana grave al ingreso sospechada en base a criterios clínicos previamente descritos [52-54] o con PCR (proteína C reactiva) >70 mg/L o PCT (procalcitonina) >0,5 ng/ml o confirmada con hemocultivos y/o urocultivos.

Se procedió al análisis estadístico mediante el programa SPSS 23.0 con licencia. Los resultados se expresaron como proporciones con el 95 % de intervalo de confianza para la variable principal y mediana con rango intercuartílico para las variables numéricas. Para examinar los posibles factores de riesgo de apnea se realizó un análisis bivariante mediante la prueba de *Chi-cuadrado* entre la variable principal (apnea durante el ingreso) y las distintas variables del estudio. El análisis multivariante de los factores asociados a la aparición de apneas durante el ingreso se realizó mediante regresión logística binaria, incluyendo de forma manual en el modelo final las variables con una  $p < 0,25$  en el análisis bivariante y también aquellas clínicamente posibles según estudios previos. Se consideró estadísticamente significativa cualquier  $p < 0,05$ . Con el modelo fabricado se construyó una curva teórica de sensibilidad/especificidad: Característica Operativa del Receptor (COR). El valor de probabilidad obtenido según el modelo para cada paciente, en función de las variables independientes, sirvió para realizar una predicción de presencia o no de apnea para diferentes puntos de corte de la probabilidad estimada, contrastándose con la presencia real de apnea y se calculó el área bajo la curva. Se buscó el punto de corte que aportase una combinación óptima de sensibilidad y especificidad de la predicción y se calcularon las razones de verosimilitud positiva y negativa para ese punto.

El trabajo fue realizado tras la aprobación por del comité de ética de nuestro hospital.

## Resultados

De un total de 1.269 de pacientes con BA durante el periodo de estudio, cumplieron criterios de inclusión 1.197 pacientes distintos. Se registró algún episodio de apnea durante el ingreso en el 4,4% de las BA (53 pacientes; IC 95 %: 3,3-6,6 %). Las variables cuantitativas se muestran en la tabla 10.1. La distribución de las variables cualitativas junto con análisis de asociación no ajustado entre las variables clínico-demográficas respecto de los casos con presencia de apnea durante el ingreso se muestra en la tabla 10.2.

<b>Tabla 10.1.</b> Características de la muestra de pacientes con bronquiolitis aguda ingresados durante 2010-2015 cuantitativas (n 1.197).			
	Mediana	Rango intercuartílico	
		25	75
Peso al nacimiento (g)	3130	2700	3500
Semanas de gestación	38	37	40
Edad (meses decimales)	1,87	1,12	3,25
Edad postmenstrual (semanas)	46	43	52
Edad de la madre (años)	30	25	34
Estancia (días)	5	4	7

El análisis multivariante de regresión logística respecto de la presencia de apneas (Y) durante el ingreso se muestra en la tabla 10.3. Los factores de riesgo ( $X_i$ ) incluidos en la ecuación ( $p < 0,05$ ) fueron: 1. Sexo femenino 2. Cesárea 3. Edad postmenstrual  $\leq 43$  semanas 4. Fiebre 5. Bajo peso al ingreso 6. Apneas antes del ingreso observada por los cuidadores y 7. Sobreinfección bacteriana grave. La ecuación general de regresión logística del modelo de predicción fue:  $P(Y) = 1 / (1 + \exp(5,374 + 0,501X_1 - 1,237X_2 - 1,891X_3 + 1,148X_4 - 1,121X_5 - 1,781X_6 - 1,383X_7))$ .

<b>Tabla 10.2.</b> Significación estadística de la presencia de apneas en la bronquiolitis aguda según variables epidemiológicas y clínicas. (Chi-cuadrado)				
	<b>Total % (n=1197)</b>	<b>Sin apnea % (n=1144)</b>	<b>Con apnea % (n=53)</b>	<b>P</b>
<b>Edad (meses)</b>				0,001
<1	21,2	20,2	44,2	
1-3	50,0	50,1	46,2	
>3	28,8	29,7	9,6	
<b>Sexo</b>				0,393
Varón	52,8	53,2	47,2	
Mujer	47,2	46,8	52,8	
<b>Peso RN (g)</b>				0,001
<2300	12,9	11,7	37,7	
2300-3100	36,2	35,9	41,5	
>3100	50,8	52,3	20,8	
<b>Edad gestacional (semanas)</b>				0,001
≥37	80,8	82,6	41,5	
32-36	15,8	14,5	45,3	
<32	3,4	2,9	13,2	
<b>Edad postmenstrual ≤43 semanas</b>	24,8	22,8	66,0	0,001
<b>Gestación múltiple</b>	7,7	6,6	30,2	0,001
<b>Cesárea</b>	30,3	29,2	54,9	0,001
<b>Lactancia materna</b>	39,0	39,4	32,0	0,297
<b>Tabaquismo gestacional</b>	16,9	16,8	18,4	0,776
<b>Exposición humo del tabaco</b>	37,0	36,9	38,8	0,787
<b>Atopia familiar</b>	22,2	22,6	14,0	0,152
<b>Días de evolución</b>				0,203
1º día	53,2	52,8	61,6	
2º día	21,6	21,4	26,5	
3º día	13,3	13,7	6,1	
>3º día	11,9	12,1	6,1	
<b>Fiebre &gt;38°C</b>	37,8	38,8	17,0	0,001
<b>Saturación &lt;92%</b>	29,5	29,4	30,4	0,917
<b>Ingesta &lt;50%</b>	30,2	30,0	34,0	0,641
<b>Peso p&lt;3%</b>	8,0	6,8	37,8	0,001
<b>ESBA</b>				0,814
Leve	31,7	31,6	34,6	
Moderada	62,8	62,9	57,7	
Grave	5,5	5,5	7,7	
<b>Apnea previa a ingreso</b>	9,9	7,7	58,5	0,001
<b>VRS en nasofaringe</b>	76,5	76,4	76,9	0,937
<b>Infección bacteriana grave</b>				0,001
No	84,2	85,6	56,6	
ITU	3,2	2,8	11,3	
Infección respiratoria	11,2	10,6	24,5	
Sepsis	1,5	1,1	7,5	

ESBA: Escala de severidad de la bronquiolitis aguda; VRS: virus respiratorio sincitial

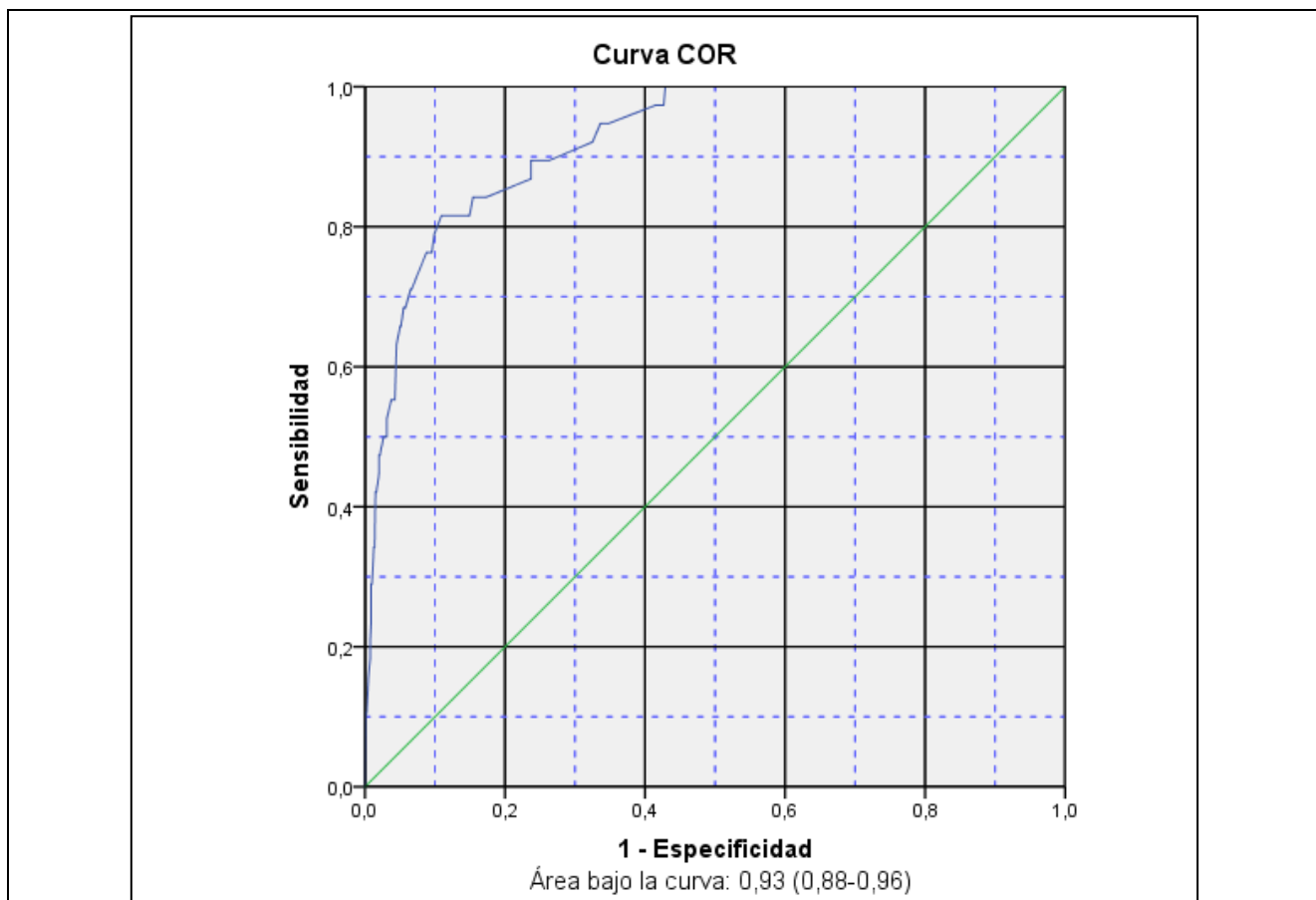
La curva COR construida con la probabilidad del modelo sobre los casos de apnea en nuestra serie se muestra en la figura 10.1. Se calculó el área bajo la curva en 0,93 (IC: 0,88-0,96) con una  $p < 0,001$ . El punto de corte óptimo del modelo se estimó para una  $p = 0,053356$

con una sensibilidad de 0,842 y una especificidad de 0,846. La razón de verosimilitud predictiva positiva alcanzó la cifra de 5,46 y la negativa en 0,18.

**Tabla 10.3.** Análisis de regresión logística binaria para la aparición de apneas en lactantes con bronquiolitis durante el ingreso por bronquiolitis aguda con su ecuación ( $Y=Apneas$ ;  $X=$  variables; R-cuadrado Nagelkerke 0,43):

$$P(Y) = \frac{1}{1 + \exp(5,374 + 0,501X_1 - 1,237 X_2 - 1,891X_3 + 1,148X_4 - 1,121X_5 - 1,781X_6 - 1,383X_7)}$$

Variable binarias: (0 ausente; 1 presente)		B	Error estándar	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
						Inferior	Superior
X	1. Sexo femenino	-0,501	,417	,229	0,606	0,268	1,370
	2. Cesárea	1,237	,414	,003	3,444	1,530	7,753
	3. Edad postmenstrual $\leq 43$ sem	1,891	,529	,000	6,623	2,347	18,690
	4. Fiebre $>38^{\circ}\text{C}$	-1,148	,622	,065	0,317	0,094	1,073
	5. Peso al ingreso percentil $<3\%$	1,121	,468	,017	3,067	1,226	7,675
	6. Apnea previa al ingreso	1,781	,412	,000	5,933	2,645	13,309
	7. Infección bacteriana grave	1,383	,441	,002	3,988	1,681	9,461
	8. Constante	-5,374	,578	,000	0,005		



**Figura 10.1.** Curva ROC del modelo regresión logística con la representación de la probabilidad teórica de aparición de apneas en la bronquiolitis del lactante respecto a la presencia real de apneas. Área bajo la curva: 0,93 (IC: 0,88-0,96)  $p < 0,001$

## Discusión

En nuestro estudio, la incidencia de apneas durante el ingreso hospitalario por bronquiolitis fue del 4,4 % y temporada, en consonancia con las cifras encontradas en una de las publicaciones más amplias centradas en el estudio de la aparición de apneas en la BA [8]. Estudios recientes de zonas mediterráneas presentan resultados similares [93]. En diversos trabajos, se ha registrado que la incidencia de apneas recurrentes durante el ingreso por BA es claramente inferior a la detectada por los cuidadores cuando consultan en los servicios de urgencias[8,16,92]. La cifra de posible apnea referida por los cuidadores antes del ingreso fue del 9,9 % (119 pacientes) en nuestra casuística. En el citado estudio [8], el número de pacientes con posible apnea previa al ingreso llegó al 15,6 %, algo superior a la registrada en nuestra serie. Este factor de riesgo está descrito previamente en la literatura aunque con diferentes ORs [8,16,92]. Aunque es una cuestión planteada con cierta prudencia, la mayoría de los trabajos sobre apneas hablan en favor de considerar la descripción de los padres y tener en cuenta como tales apneas los episodios referidos por los cuidadores antes del ingreso, con una interpretación juiciosa por el personal médico [8,16]. Dado que las apneas durante el ingreso son menos frecuentes, es probable que los pacientes ambulatorios no sometidos al régimen de cuidados respiratorios del hospital (aspiración secreciones frecuentes, aerosolterapia, postura controlada, oxigenoterapia, etc.) presenten apneas predominantemente obstructivas que no se repiten una vez hospitalizado el paciente. Las apneas durante el ingreso parecen fundamentalmente centrales ya que estos pacientes están siendo aspirados y monitorizados continuamente. Son estas apneas las que generan mayor morbilidad y motivo de cuidados intensivos pediátricos [90]. Como en nuestra serie, en estudios prospectivos se ha concluido que la presencia de apneas no parece influida por la etiología de los virus más prevalentes o incluso la coinfección viral [8].

Respecto a los factores de riesgo encontrados en el análisis de regresión logística, destacar en primer lugar la **edad postmenstrual** que analizamos respecto de la semana 43, que ha sido considerada clásicamente el límite de la presencia de apneas en el recién nacido, con un OR de 6,6 para gestaciones  $\leq 43$  semanas. La protección que confiere el aumento de la edad, está en consonancia con la maduración del lactante y es el factor más

constantemente referido en la literatura científica [8,91,92]. También, el **bajo peso** por debajo del percentil 3 en el episodio, es un factor de riesgo referido previamente. La maduración global del lactante parece lógicamente influida por su estado nutricional. En este sentido es teóricamente razonable ponderar una adecuada nutrición para proteger de la aparición de apneas en los lactantes.

La influencia de la **fiebre** sobre la aparición de apneas en la BA ha sido anteriormente referida como un factor protector [90,91]. En nuestra serie la fiebre se mostró próximo a la significación como un factor de protección (tabla 10.3). Es posible que una muestra algo mayor demuestre la protección de la fiebre sobre la presencia de apneas encontrada por otros autores. La fiebre es una respuesta defensiva a la infección y es conocido que la hipotermia se asocia a mayor aparición de apneas[92].

No hemos encontrado descrita la asociación entre el parto por **cesárea** y la presencia de apneas que en nuestra serie se mostró como un factor de riesgo (Tabla 10.3). En las series de casos de BA ingresados de un tamaño similar al nuestro[8,85,93] esta variable no ha sido incluida en los estudios. Es novedoso este hallazgo que puede estar en relación con una maduración respiratoria diferente en el parto vaginal, por cuanto supone la eliminación más efectiva del líquido amniótico de las vías aéreas y una colonización diferente. Cada vez está más admitido el papel de la microbiota en distintas enfermedades respiratorias. La colonización del sistema respiratorio puede estar influyendo en la evolución de la infección VRS, modulando la respuesta inmune como se constata en otras patologías respiratorias[94,95]. En neonatos de entre 37 y 39 semanas de gestación, la cesárea es causa directa del aumento de incidencia del distrés respiratorio del recién nacido de término y pretérmino tardío[96]. Además, en cesáreas programadas de prematuros, suele emplearse la maduración pulmonar acelerada con corticoides, cuyo efecto sobre el desarrollo respiratorio ulterior puede verse alterado, aunque este dato no ha podido ser recogido en nuestro estudio.

Por último, la **sobreinfección bacteriana grave**, que en nuestra serie se restringió a 3 categorías (infección urinaria grave, sobreinfección respiratoria con datos de bacteriemia oculta y sepsis), se asoció de manera significativa a la presencia de apneas como factor de riesgo independiente. Las infecciones bacterianas en la edad media de los lactantes del

presente estudio (2,4 meses) pueden ser por sí mismas una causa de apnea del lactante. Por ello en cualquier lactante con BA y apneas debe plantearse por consiguiente la posibilidad de una sobreinfección bacteriana.

Las probabilidades de presentar apneas durante el ingreso, según la ecuación calculada por nuestro modelo de regresión logística, contrastadas con la presencia o ausencia de apneas mediante una curva COR, mostró un punto de corte razonable en el ángulo superior izquierdo. Para un modelo de predicción construido con variables clínicas parece un aceptable método de ayuda al médico con una razón de verosimilitud positiva y negativa de utilidad.

La explotación de los registros informáticos clínicos estandarizados de una gran serie de pacientes con una sistemática establecida de cuidados y vigilancia es la principal fortaleza del estudio. Por el contrario, en una limitación del estudio el que se circunscribe sólo a un hospital de tercera referencia. No se ha tenido en cuenta la etiología de la BA ni la coinfección. La curva COR con su sensibilidad y especificidad, son cálculos teóricos sobre nuestra muestra y sería conveniente contar con estudios de confirmación preferentemente prospectivos multicéntricos para mejorar su rendimiento.





## 11. Estudio de la incidencia y de los factores de riesgo de evolución grave de la BA por VRS

### Introducción

En cada epidemia de bronquiolitis aguda (BA), en torno al 3-5% [62,70,78,79] de todos los lactantes menores de 12 meses precisarán ingreso hospitalario. De éstos, entre el 6 y el 16%, según las series, necesitará asistencia respiratoria con ventilación mecánica en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP)[9,14]. Diversos estudios han tratado de aproximarse a los factores implicados en una evolución grave de la enfermedad[7,9,13,14,97,98], aunque cuando se trata de niños sanos sin factores predisponentes, las conclusiones no acaban de delimitar con cierta verosimilitud qué lactantes tienen mayor riesgo [65]. Existe acuerdo en considerar a los de menor edad como los de mayor propensión para precisar un nivel superior de cuidados [9], y al virus respiratorio sincitial (VRS) como el de mayor incidencia y virulencia con diferencia [5,14,74]. No está claro si la presencia de coinfección viral aumenta la gravedad del cuadro, aunque cada vez está más admitido que en un porcentaje importante de casos, la sobreinfección bacteriana prolonga la estancia y la necesidad de cuidados especiales [9,53,54]. La inmunidad pasiva transplacentaria contra el VRS parece mediar en la protección del lactante los 6 primeros meses de vida[43]. La menor exposición ambiental a la epidemia de VRS en las gestantes puede influir en la susceptibilidad del lactante a esta infección por un menor nivel de anticuerpos transferidos al feto dada la variabilidad estacional de los anticuerpos protectores contra el VRS [43].

A pesar del conocimiento actual es difícil establecer predicciones de evolución grave y menos aún en menores de 6 meses sin patología de base, que suponen hasta el 90% de los pacientes ingresados por BA [74].

Dado que el nivel de recursos puede ser limitado, por ejemplo, en monitores de pulsioximetría, unidades con dispositivos de alto flujo en planta de hospitalización, dotación de personal de enfermería, camas de UCIP, etc, asignar una estimación de riesgo a cada paciente puede ayudar a la optimización de la asistencia. No hemos encontrado

descrito en la literatura un modelo integrador de los factores de riesgo de evolución grave de la BA para predecir la posibilidad de ingreso en UCIP. Nos hemos centrado en niños menores de 6 meses sin patología previa de base por ser con diferencia el grueso de la epidemia y donde más dificultad tiene predecir su evolución. Este estudio se lleva a cabo en un espacio-tiempo concreto para poder integrar los diversos factores de riesgo descritos, incorporando los que puedan tener además un valor añadido en nuestra población.

El objetivo del presente estudio es conocer la incidencia de ingresos en UCIP de lactantes previamente sanos y conocer los factores de riesgo de evolución grave en nuestra serie de lactantes con BA por el VRS, para construir un modelo de predicción de evolución grave en esta enfermedad.

### **Pacientes y método específicos de este apartado**

Se trata de un estudio epidemiológico observacional retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes ingresados con BA por el VRS en un hospital pediátrico de tercera referencia entre los periodos del 1 de abril de 2010 y el 31 de marzo de 2015. El trabajo fue posible al tratarse de una patología frecuente y estandarizada donde la historia clínica informatizada utilizada en nuestro centro recoge de forma activa las principales variables del estudio tanto en las anotaciones de enfermería como los evolutivos clínicos. El trabajo fue sometido previamente a la aprobación del comité de ética de nuestra institución.

Durante estas 5 epidemias, aquellos pacientes sanos menores de 6 meses con criterios clásicos de BA [49] y presencia del antígeno VRS en aspirado nasofaríngeo fueron seguidos y revisados desde el ingreso hasta el alta. Los pacientes fueron clasificados respecto a la presencia del VRS a partir del análisis antigénico del aspirado nasofaríngeo al ingreso según técnicas previamente descritas[51]. Se excluyeron del estudio aquellos lactantes con patología de base y los nacidos prematuros por debajo de la semana 32 de gestación, por presentar estos casos por sí mismos, una demostrada propensión hacia la evolución grave [6].

Los investigadores revisaron de forma anónima disociada las historias informatizadas para recoger variables demográficas y clínicas. La variable binaria principal

durante la estancia fue la necesidad de “ingreso en UCIP” para ventilación mecánica (VM), considerando ésta cualquier modalidad de tipo invasivo (ventilación mecánica convencional o de alta frecuencia) o no invasivo (presión positiva no invasiva) sin incluir la modalidad de cánulas de alto flujo (CAF). Esta variable se clasificó de forma binaria en “presente” y “ausente”. Tras el análisis de la cohorte, se consideraron *casos* aquellos lactantes con la presencia de la variable principal. Los restantes fueron considerados *controles*.

Además, de cada paciente se recogieron las variables al ingreso sexo, edad, mes de ingreso, peso al nacimiento, edad gestacional, edad postmenstrual, gestación múltiple, cesárea, exposición gestacional y postnatal al tabaco, nacimiento en periodo de riesgo inmunológico para el VRS, tipo de lactancia, atopia en familiar de primer grado (definida como asma, dermatitis atópica o alergia demostrada), días de evolución previa al ingreso, fiebre, ingesta inferior al 50% de lo habitual, bajo peso en percentil inferior al p3, gravedad mediante la ESBA [20], consulta por apnea (se consideró apnea previa cualquier episodio referido por los cuidadores de cese de la respiración de al menos 20 segundos o de menor duración si asociaba cianosis y/o hipotonía) y sobreinfección bacteriana grave, ya fuera sospechada en base a criterios clínicos previamente descritos [52–54] o con proteína C reactiva (PCR) >70 mg/L o procalcitonina PCT >0,5 ng/ml, o bien confirmada con hemocultivos y/o urocultivos siempre que acontecieran en las primeras 48 horas desde el ingreso, excluyendo las infecciones consideradas nosocomiales. Los criterios de exclusión fueron lactantes mayores de 6 meses y cualquier patología crónica de base. Asimismo, se excluyeron los prematuros de menos de 32 semanas de gestación por considerarse por sí mismo de alto riesgo y en según qué casos pueden estar tratados con palivizumab, lo que interferiría con el propósito del estudio.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 23.0 con licencia. Los resultados se expresaron como porcentajes para las variables cualitativas con intervalo de confianza para la variable principal y media con desviación estándar para las variables cuantitativas. Para examinar los posibles factores de riesgo se realizó un análisis bivalente mediante la prueba *Chi-cuadrado* entre la variable principal (ingreso en UCIP) y las distintas variables del estudio. El análisis multivariante de los factores asociados a la variable

principal se realizó mediante regresión logística binaria, incluyendo en el modelo las variables con una  $p < 0,25$  en el análisis bivariante previo y aquellos clínicamente posibles según estudios anteriores. Se consideró estadísticamente significativa cualquier  $p < 0,05$  y todos los intervalos de confianza se calcularon al 95% de confianza. Con el modelo estimado se construyó una curva teórica de sensibilidad/especificidad: Característica Operativa del Receptor (COR), respecto del ingreso en UCIP y se calculó el área bajo la curva (ABC). Se estimó el punto de corte óptimo de sensibilidad y especificidad en el córner superior izquierdo de la curva y se calcularon las razones de verosimilitud positiva y negativa junto al índice de Youden.

## Resultados

De un total de 1.006 lactantes con bronquiolitis ingresados durante las cinco temporadas epidémicas, en 774 se detectó el VRS en aspirado nasofaríngeo y 719 eran menores de 6 meses. Se excluyeron aquellos con patología de base previa (45 casos) y los prematuros de menos de 32 semanas de gestación (34 casos). Finalmente, un total de 695 lactantes cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. Se registraron 56 ingresos en UCIP para VM durante la estancia, lo que supone una incidencia del 8,1% de los lactantes sanos menores de 6 meses (IC al 95%: 6%-10%). Las características de la muestra se presentan en la tabla 11.1. Las variables independientes se muestran en la tabla 11.2 en valores globales y distribuidos según la necesidad de ingreso en UCIP. El análisis bivariante con la prueba de Chi-cuadrado se muestra en la tabla 11.2. Las siguientes variables resultaron estadísticamente significativas: edad gestacional, nacimiento en periodo de riesgo, peso al nacer, edad al ingreso, edad postmenstrual, peso menor al percentil p3, ingesta  $< 50\%$  de lo habitual, ESBA  $\geq 8$ , menos de 24 horas de distrés, la apnea previa y la sobreinfección bacteriana en las primeras 48 horas, que ocurrió en el 14,9% de los casos, de los que el 3,5% eran infecciones de orina con aislamiento bacteriano.

<b>Tabla 11.1.</b> Características de los pacientes menores de 6 meses sin patología de base ingresados por bronquiolitis aguda por el VRS					
	N	Mínimo	Máximo	Media	DS
Peso al nacimiento (g)	658	1220	5150	3137,87	576,77
Edad gestacional (sem)	695	32	42	38,4	1,92
Edad (meses)	695	0,26	5,98	2,04	1,29
Edad postmenstrual (sem)	661	36	68	47	5,76
Edad de la madre (años)	553	15	46	29,75	5,93
Estancia total (días)	695	1	43	6,08	4,18
Estancia UCIP (días)	56	1	20	7,34	2,39

**Abreviaturas:** VRS: virus respiratorio sincitial; g: gramos; sem: semanas; DS: desviación estándar

El análisis multivariante se muestra en la tabla 11.3. Las variables ESBA y edad postmenstrual se incluyeron como variables ordinales categorizadas en el cálculo de regresión logística. Con estos datos se construyó un modelo de predicción mediante la ecuación correspondiente. Los factores de riesgo ( $X_i$ ) incluidos en la ecuación fueron: 1. Sexo varón, 2. Edad postmenstrual, 3. Peso al ingreso  $<p3$ , 4. Ingesta  $<50\%$ , 5. Gravedad por escala, 6. Apneas antes del ingreso, 7. Sobreinfección bacteriana, 8. Nacimiento de periodo de y 9. peso al nacimiento (OR. La ecuación del modelo se construyó con el siguiente enunciado:  $P(Y) = 1 / (1 + \exp(-4,557 - 0,844X_1 + 0,620X_2 - 2,827X_3 - 1,747X_4 - 1,434X_5 - 2,706X_6 - 2,781X_7 - 1,869X_8 - 0,935X_9))$ . El R cuadrado de Nagelkerke fue de 0,591 con una adecuada bondad de ajuste en la prueba de Hosmer-Lemeshow.

El análisis del total de nuestros casos mediante el modelo sirvió para la construcción de la curva COR que se muestra en la figura 11.1. El ABC fue de 0,938 ( $p < 0,001$ ; IC 95% = 0,904-0,972). El punto de corte escogido se situó en una probabilidad  $p = 0,1377$  obteniéndose con ello una sensibilidad de 0,909 y una especificidad de 0,886. Los valores de la razón de verosimilitud predictiva positiva y negativa fueron 7,974 y 0,103 respectivamente. El índice de Youden calculado se estimó en 0,795.

<b>Tabla 11.2.</b> Frecuencia de las variables cualitativas en pacientes menores de 6 meses sin patología de base ingresados por bronquiolitis aguda por el VRS				
	Total % (n 695)	UCIP % (n 56)	No UCIP % (n 639)	p (Chi-cuadrado)
<b>Sexo varón</b>	51,5	51,8	51,5	0,966
<b>Edad gestacional</b>				<b>0,001</b>
>37 sem	86,2	71,4	87,5	
32-36 sem	13,8	28,6	12,5	
<b>Peso RN</b>				<b>0,025</b>
<2300 g	8,5	17,9	7,6	
2300-3100 g	37,1	37,5	37,0	
>3100	54,4	44,6	55,3	
<b>Nacimiento en periodo de riesgo</b>	51,2	71,4	49,5	<b>0,002</b>
<b>Parto múltiple</b>	6,7	10,9	6,3	0,189
<b>Cesárea</b>	29,5	34,0	29,2	0,463
<b>Lactancia materna</b>	43,1	49,1	42,5	0,346
<b>Edad en meses</b>				<b>0,001</b>
<1	23,5	45,5	21,6	
1-3	53,3	50,9	53,3	
>3	23,2	3,6	24,9	
<b>Edad postmenstrual &lt;44 sem</b>	32,5	63,6	29,7	<b>0,001</b>
<b>Tabaquismo gestacional</b>	16,6	12,5	17,0	0,384
<b>Tabaquismo ambiental</b>	36,0	32,1	36,4	0,525
<b>Atopia familiar</b>	21,1	16,1	21,6	0,332
<b>Peso ingreso &lt;percentil 3</b>	5,6	18,8	4,3	<b>0,001</b>
<b>Fiebre</b>	37,6	40,0	37,4	0,698
<b>Ingesta &lt;50%</b>	32,0	52,0	30,0	<b>0,004</b>
<b>Saturación O<sub>2</sub> &lt;92%</b>	29,0	40,0	28,3	0,211
<b>ESBA ≥ 8</b>	12,3	26,7	11,2	<b>0,013</b>
<b>&lt; 24 horas de distrés</b>	54,1	72,6	52,6	<b>0,006</b>
<b>Apnea previa</b>	9,8	39,3	7,2	<b>0,001</b>
<b>Sobreinfección bacteriana</b>	14,9	62,5	10,7	<b>0,001</b>

**Abreviaturas:** VRS: virus respiratorio sincitial; sem: semanas; RN: recién nacido; g: gramos; sem: semanas; g: gramos; ESBA: escala de severidad de bronquiolitis aguda[20]

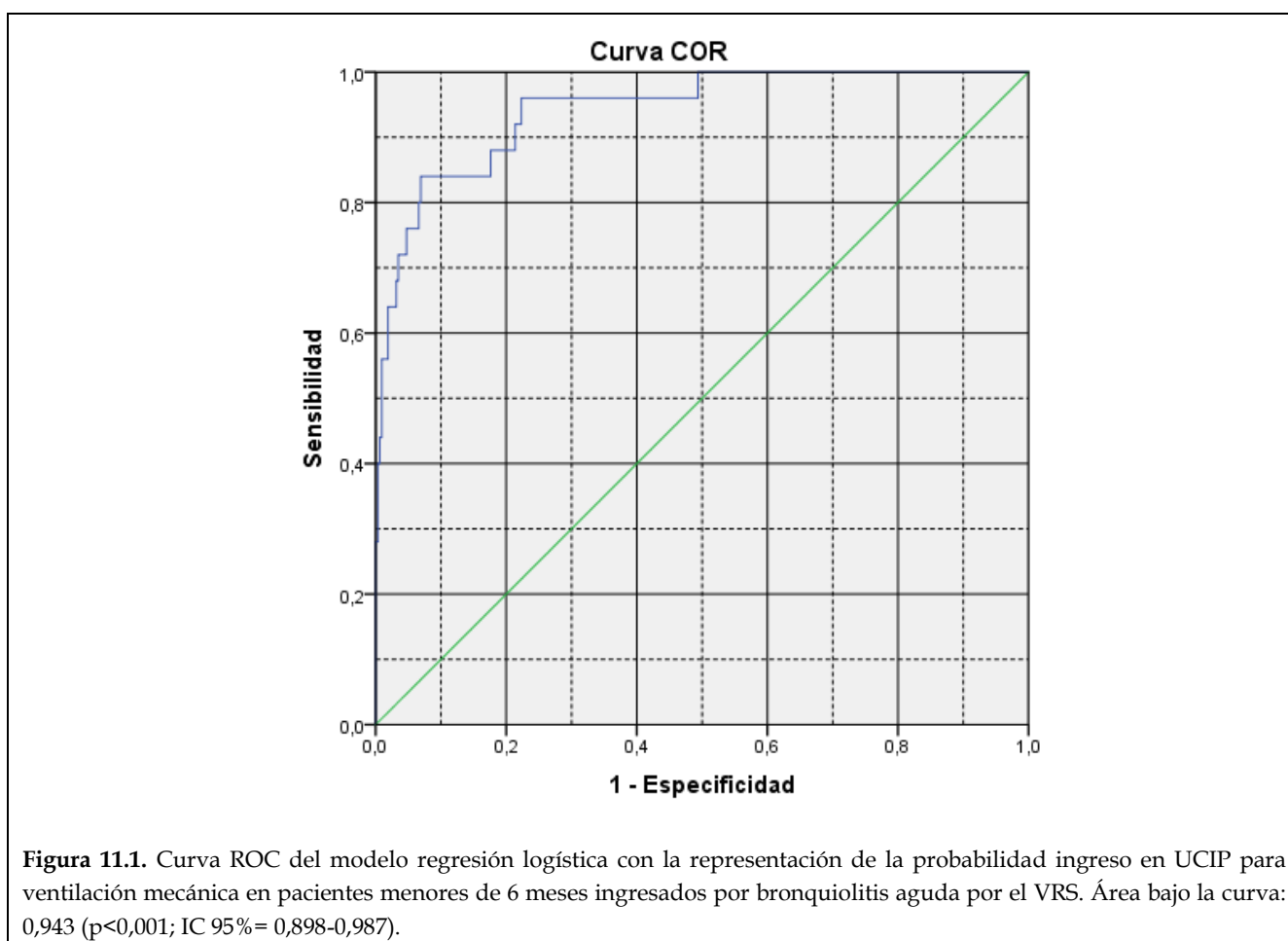
## Discusión

La BA por el VRS supone la primoinfección en un huésped que no tiene mecanismos de inmunidad contra este agente y su desarrollo tiene implicaciones en la patogenia distinta de las sucesivas reinfecciones que acontecerán a lo largo de la vida[65].

**Tabla 11.3.** Variables incluidas en la ecuación del modelo de regresión respecto a la necesidad de ventilación mecánica en UCIP de pacientes con bronquiolitis por VRS menores de 6 meses.

	B	Error estándar	Wald	Sig.	OR	95% I.C. para OR	
						Inferior	Superior
Nacimiento <i>periodo de riesgo</i> *	1,869	,568	10,845	,001	6,482	2,131	19,713
Peso RN *	,935	,478	3,832	,050	2,548	0,999	6,497
Hiporexia <50%*	1,747	,493	12,546	,000	5,738	2,182	15,088
Apneas*	2,706	,588	21,184	,000	14,962	4,728	47,355
Bajo peso <p3%*	2,827	,924	9,353	,002	16,895	2,760	103,419
ESBA#	1,434	,522	7,552	,006	4,195	1,509	11,663
Infección bacteriana grave*	2,781	,545	26,030	,000	16,129	5,542	46,935
Sexo varón*	,844	,490	2,965	,085	2,325	0,890	6,074
E. postmenstrual #	-,620	,269	5,292	,021	,538	0,317	0,912
Constante	-7,828	1,687	21,524	,000	,000		

\*Variables binarias (0,1); # Variables numéricas discontinuas; ESBA: escala de severidad de la bronquiolitis aguda [20]; B: coeficiente b de la ecuación; Sig: significación estadística; OR odds ratio; IC intervalo de confianza.



La probabilidad de que una BA provoque una mayor afectación está condicionada por la virulencia del agente causante y la susceptibilidad individual del paciente. En cuanto a la virulencia, parece claro que el VRS es el patógeno más agresivo en los lactantes en cuanto a estancia total, necesidad de cuidados respiratorios y generales se refiere[75]. En lactantes previamente sanos la incidencia de ingresos en UCIP encontrada en nuestro

estudio (8,1%) es una cifra considerable en relación al global de los lactantes y los estudio previos[9,99-101]. Los tipos de VRS también tienen diferente capacidad invasiva. Así, el subtipo VRS-A presenta mayor agresividad que el subtipo VRS-B [97]. Por otro lado, no está claro si las coinfecciones virales producen una sinergia capaz de provocar mayor afectación del paciente y los estudios en general, tienden a concluir que no existe mayor afectación en estos casos[14,54] por lo que no está justificado en términos de coste-beneficio el estudio de otra virología asociada.

En cuanto a la susceptibilidad individual del lactante, los factores principales implicados son la anatomía de las vías respiratorias, la maduración de los mecanismos de fisiología respiratoria, la situación ambiental, tanto climatológica como en relación a los irritantes ambientales, la respuesta individual a la infección asociada con la genética personal, el estado nutricional y la edad. La mayoría de los lactantes ingresados por BA son a término y sanos[5,65,76,102]. En torno al 15% serán prematuros de entre 32 y 37 semanas de gestación sin otra patología.

El nivel de anticuerpos maternos transferidos tiene que ver con el nivel de exposición de la madre a la epidemia, como demuestran estudios de niveles de anticuerpos protectores frente al VRS durante las diversas épocas del año[43]. En nuestro trabajo se cuantifica este riesgo en el contexto global del resto de factores de riesgo encontrados. La fecha escogida de riesgo hace que en este periodo los lactantes tengan la menor probabilidad de haber tenido transferencia de anticuerpos maternos.

Controlar todos los factores que pueden intervenir en la gravedad de la bronquiolitis es una tarea complicada. Por ello, las aproximaciones a la predicción de la susceptibilidad se han basado en la evaluación de factores indirectos que puedan explicar la susceptibilidad individual como el peso al nacimiento, grado de maduración, estado de nutrición, la edad al ingreso, lactancia, atopia familiar, mes de nacimiento, etc.

La edad está, naturalmente, relacionada tanto con la madurez de la fisiología respiratoria como con la inmunidad y el tamaño de las vías aéreas. También la nutrición tiene implicaciones directas en este sentido. Por ello, estas dos variables aparecen en el modelo final de este trabajo y son las variables más frecuentemente referidas en la literatura



científica[9,13,14,19,100]. De hecho, la edad postmenstrual parece ser la que con mayor certeza describe la maduración global del lactante y es, por ello, la variable contrastada en nuestro modelo.

Otra característica inherente es el sexo. Es clásico considerar al varón como más propenso a padecer una BA[5,75,76] y con mayor gravedad, como se ha descrito previamente[15]. En nuestro estudio existe un ligero predominio de varones ingresados que aparentemente no guarda relación con la evolución grave de ingreso en UCIP (tabla 11.2). Sin embargo, en el análisis multivariante que evita factores de confusión con las variables estudiadas, presenta una influencia significativa (tabla 11.3) como ha sido previamente referido[9,100,101].

Otras variables como la gravedad al ingreso mediante la ESBA y las dificultades para mantener una ingesta adecuada en el momento del ingreso, hacen referencia al grado de afectación alcanzado en ese paciente. Son variables que el modelo ha incluido en la ecuación de regresión y se han referido previamente en la literatura [9,19,100]. El tiempo de progresión de la dificultad respiratoria se ha comunicado en publicaciones previas como factor de riesgo independiente de evolución grave, cuando es menor de un día de evolución[9]. En el análisis bivariante aparece también como tal en nuestro estudio, pero en el modelo de regresión logística no se mantiene.

La consulta por apneas detectadas por los padres antes de la llegada al hospital adquirió en nuestra serie un claro protagonismo por cuanto en el modelo se presentó como un factor de riesgo evidente de precisar cuidados en UCIP (tabla 11.3). Aunque es una cuestión planteada con cierta prudencia, la mayoría de los trabajos sobre apneas hablan en favor de considerar la descripción de los padres y tener en cuenta como tales apneas los episodios referidos por los cuidadores antes del ingreso, con una interpretación juiciosa por el personal médico [8,16].

La sobreinfección bacteriana sospechada o confirmada iniciada en las primeras 48 horas del ingreso, afectó a cerca del 15% de los casos y fue también un claro factor de riesgo de deterioro respiratorio con necesidad de asistencia en una UCIP. Existe evidencia suficiente para confirmar tanto su frecuencia[54] como su implicación en los casos que

acaban precisando ingreso en una UCIP [52,75]. Hemos considerado la infección bacteriana sospechada con los criterios clínico-analíticos indicados en la metodología [55][54][53], dado que la confirmación de la sobreinfección bacteriana respiratoria es muy difícil, ya que los hemocultivos son muy poco rentables y el lavado bronco-alveolar es una técnica agresiva que no se realiza de rutina en estos casos.

Se pueden identificar algunas limitaciones en este estudio. No hemos considerado los casos coinfectados por otros virus aunque el VRS es el más grave y prevalente [9,14]. Tampoco si se trata de VRS tipo A o B, que podría eventualmente afinar el resultado del modelo. El estudio se limita a un solo hospital de tercera referencia. Entre las fortalezas cabe destacar la serie grande de pacientes reclutados para el estudio gracias a la informatización de los registros clínicos y el hecho de calcular el modelo en un espacio-tiempo concreto de todos los factores de riesgo reconocidos integrados a la vez.

## 12. Respuesta linfocitaria en la bronquiolitis por VRS de evolución grave

### Introducción

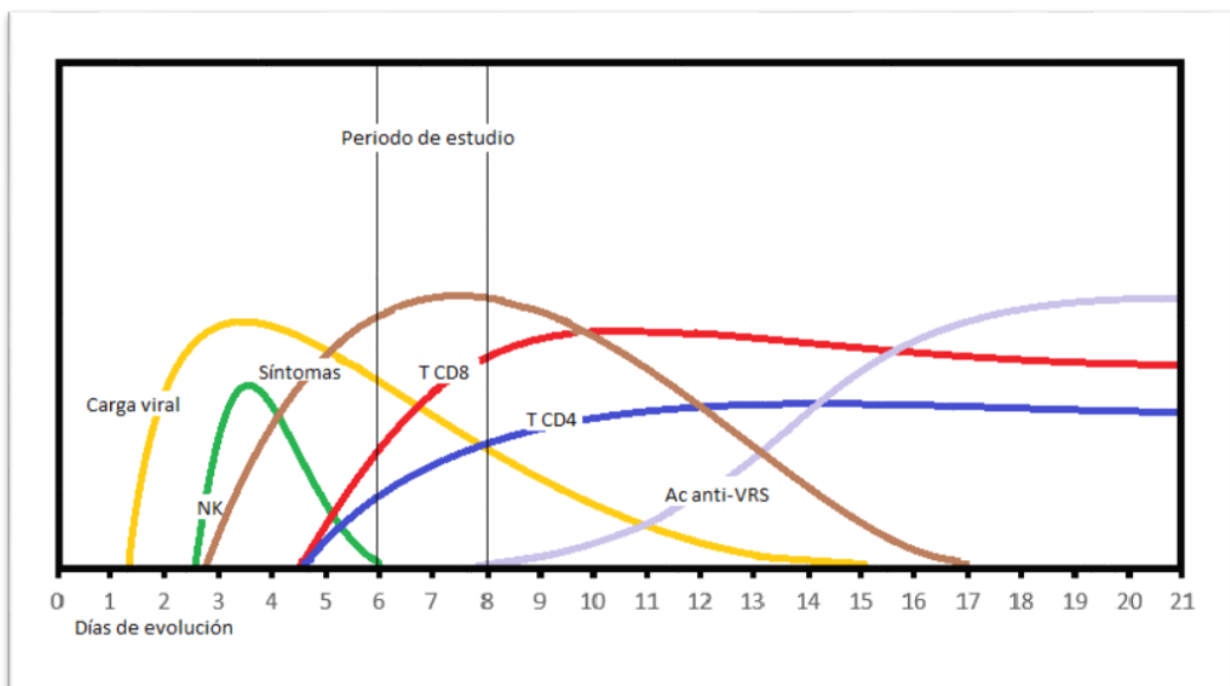
La bronquiolitis aguda (BA) del lactante tiene una evolución grave precisando cuidados especiales en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) entre el 6 y el 16 % de los casos ingresados en hospital, [9,19,100]. Diversos estudios han tratado de aproximarse a los factores implicados en una evolución grave de la enfermedad[7,9,13,14,97,98], aunque cuando se trata de niños sanos sin factores predisponentes, las conclusiones no acaban de delimitar con cierta verosimilitud qué lactantes tienen mayor riesgo [65]. Existe acuerdo en considerar a los prematuros y a los de menor edad como los de mayor propensión para precisar un nivel superior de cuidados [9], y al virus respiratorio sincitial (VRS) como el de mayor incidencia y virulencia entre los lactantes [5,14,74]. El mes de nacimiento también se ha relacionado con la gravedad de la BA[42,43]. No está claro si la presencia de coinfecciones virales aumenta la gravedad del cuadro, aunque cada vez está más admitido que en un porcentaje importante de casos, la sobreinfección bacteriana aumenta la estancia y la necesidad de cuidados especiales [9,53,54].

Los lactantes son muy susceptibles a complicaciones graves de las infecciones virales respiratorias. Es conocido que la patogenia de la BA está relacionada con la respuesta de los linfocitos Th (linfocitos *T-helper*), reclutados a nivel del epitelio respiratorio por las diversas citoquinas y quimiocinas que se desencadenan tras la infección, y concretamente con la relación aumentada CD8/CD4 tanto mayor cuanto más grave el cuadro clínico [103]. En este sentido, se ha sugerido la posibilidad de que el nivel cuantitativo de la respuesta linfocitaria sistémica, muy en relación con la elevación de INF- $\gamma$  (interferón-gamma) al inicio de la infección, esté asociada con una peor evolución de la BA como expresión de un desbalance inmunológico hacia una mayor respuesta Th2 alérgica-inflamatoria [36,104].

El objeto del presente estudio es comprobar si la respuesta linfocitaria sistémica en los primeros días del distrés de la infección por el VRS está relacionada con una peor evolución en nuestra serie de lactantes ingresados por BA sin otras complicaciones.

## Pacientes y método

Estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles anidados en una cohorte de ingresados con diagnóstico de BA entre el periodo del 1 de octubre de 2010 al 31 de marzo de 2015. El estudio fue posible al tratarse de una patología frecuente y estandarizada donde la historia clínica informatizada utilizada en nuestro hospital recoge de forma activa las principales variables del estudio tanto en las anotaciones de enfermería como en los evolutivos clínicos.



**Figura 12.1.** Secuencia de eventos de la inmunidad en la primoinfección por VRS en lactantes con bronquiolitis aguda. Tras la incubación prodrómica, el pico de carga viral acontece en torno al 4º día asociado a la activación de células NK (natural killer) que liberan interferón- $\gamma$ , seguida del reclutamiento de linfocitos T CD4 y CD8. Los síntomas catarrales aparecen entre el 3 y 5 desde la infección y el distrés respiratorio sobreviene sobre las 48 horas de los síntomas catarrales. La formación de anticuerpos neutralizantes contra las proteínas de superficie (Ac anti-VRS) es tardía, a la vez que se elimina el virus y decrece la sintomatología.

Durante estas 5 epidemias, consideramos aquellos pacientes menores de 12 meses con criterios clásicos de BA [49] y presencia del antígeno VRS en el aspirado nasofaríngeo al ingreso, según técnicas previamente descritas [51]. Se revisaron, desde el ingreso hasta el alta, los registros diarios de todos los lactantes previamente sanos con BA por VRS para incluir aquellos que en las primeras 48 horas de distrés respiratorio hubieran precisado un hemograma por criterios clínico. Considerando los periodos de incubación y prodrómicos de la infección por VRS, la muestra se encuentra aproximadamente en la franja mostrada en la figura 12.1.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con patología de base, los tratados previamente con corticoides o palivizumab y los nacidos prematuros por debajo de la semana 32 de gestación, por presentar estos casos, por sí mismos, una demostrada propensión hacia una evolución más grave y pueden estar tratados con palivizumab [6]. Se excluyeron también aquellos cuya analítica hiciera comprobar o sospechar una sobreinfección bacteriana considerando tal situación en caso de hemocultivo o urocultivo positivo, leucocituria y/o nitrituria, así como elevación de la cifra de reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva (PCR) superior a 70 mg/l y/o procalcitonina (PCT) superior a 0,5 ng/ml y también en aquellos casos donde el clínico sospechara una sobreinfección bacteriana con independencia de las pruebas complementarias, según criterios previamente publicados [53,54].

La variable principal fue la necesidad de “ingreso en UCIP” durante la estancia hospitalaria para el empleo de ventilación mecánica (VM), considerando ésta cualquier modalidad de tipo invasivo (ventilación mecánica convencional o de alta frecuencia) o no invasivo (presión positiva no invasiva ya fuera CPAP o BiPAP), sin incluir la modalidad de cánulas de alto flujo (CAF). Esta variable fue categorizada de forma binaria: presente/ausente.

Además, de cada paciente se recogieron las variables al ingreso que pudieran actuar como variables de confusión: sexo, edad, edad postmenstrual, exposición gestacional y postnatal al tabaco, mes de ingreso, presencia de apneas, tipo de lactancia y días de evolución del distrés respiratorio. Asimismo, las cifras de hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, basófilos y monocitos, que fueron categorizadas por cuartiles para su

análisis. La variable edad postmenstrual se categorizó según hubiera alcanzado el lactante la cifra de 44 semanas, considerada ésta como el límite del periodo neonatal en condiciones de igualdad con independencia de la edad gestacional.

Tras el seguimiento retrospectivo de la cohorte, se consideraron *casos* aquellos lactantes que durante el ingreso hubieran precisado los cuidados incluidos en la variable principal. Los restantes fueron considerados *controles*. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 23.0. Los resultados se expresaron como porcentajes para las variables cualitativas con intervalo de confianza para la variable principal y media con desviación estándar para las variables cuantitativas.

Para examinar los posibles factores de relación se realizó una prueba T de Student para las variables cuantitativas respecto del ingreso en UCIP y un análisis bivalente mediante la prueba *Chi-cuadrado* o *Exacta de Fisher* según conveniencia, entre la variable principal (ingreso en UCIP) y la cifra de linfocitos, así como con las distintas variables independientes del estudio.

Para evitar sesgos de confusión se realizó análisis multivariante de la variable principal mediante regresión logística binomial con la cifra de linfocitos, junto al resto de los factores asociados, incluyendo en el modelo las variables con una  $p < 0,25$  en el análisis bivalente y aquellos clínicamente posibles según estudios previos. Se consideró estadísticamente significativa cualquier  $p < 0,05$  y todos los intervalos de confianza se calcularon al 95%.

## Resultados

De un total de 1197 casos ingresados por bronquiolitis durante el periodo de estudio, en 901 se constató la presencia de VRS en el aspirado nasofaríngeo. De ellos, en 434 se comprobó la obtención de una analítica en las primeras 48 horas del distrés respiratorio realizada por criterios clínicos. En 127 se descartó su inclusión pues recibieron el diagnóstico de infección bacteriana grave asociada según los criterios previamente expuestos. Además, fueron descartados los lactantes con enfermedades de base, los mayores de 12 meses y los pretérminos de menos de 32 semanas de gestación. Al final

fueron incluidos en el estudio 252 lactantes con BA por VRS, previamente sanos y sin evidencia de complicación infecciosa bacteriana. Las características demográficas de la muestra se presentan en la tabla 12.1.

**Tabla 12.1:** Estadísticos numéricos descriptivos de lactantes con bronquiolitis por VRS previamente sanos menores de 12 meses. (DE: desviación estándar)

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Peso al nacimiento (g)	243	1440	5000	3162	565
Edad gestacional (semanas)	258	33,0	42,0	38,41	1,83
Edad (meses)	258	0,16	10,12	2,42	1,64
Edad postmenstrual (semanas)	247	36,14	85,00	48,87	7,35
Edad madre (años)	187	15	44	29,32	6,24
Estancia hospitalaria (días)	258	1	25	6,34	3,30
Hemoglobina g/dl	258	8,2	17,3	11,25	1,69
Neutrófilos/ml	258	900	17989	5497	3141
Linfocitos/ml	258	280	19430	6969	2749

La incidencia de ingresos en UCIP durante la estancia hospitalaria de la muestra fue de 6,6% (IC 95%:4-10%). El análisis de las variables numéricas se presenta en tabla 12.2 donde se muestra la significación estadística en la diferencia de la cifra de linfocitos y la edad postmenstrual respecto al ingreso en UCIP. La cifra global de frecuencias y la distribución según la necesidad de ingreso en UCIP de las variables cualitativas junto al nivel de significación alcanzado en el análisis bivariante se muestra en la tabla 12.3. En ella destaca la asociación de la variable principal con la cifra de linfocitos categorizada, con la edad postmenstrual <44 semanas, con el nacimiento en periodo de riesgo y con la fiebre. No hubo relación entre los principales tramos etarios y la distribución por cuartiles de linfocitos (tabla 12.4).

El análisis multivariante por regresión logística binomial de la variable principal necesidad de cuidados en UCIP con las variables independientes incluidas en el modelo se presenta en la tabla 12.5. Alcanzaron significación estadística los casos con linfocitosis en el cuartil 1 de la cohorte, en concreto aquellos con una cifra de linfocitos menor de 3.700/ml con independencia de los factores incluidos en el modelo de regresión con una OR de 3,79.

**Tabla 12.2** Prueba T de Student de variables cuantitativas en lactantes con bronquiolitis aguda por VRS

UCIP si/no = 1/0	N	Media	Desviación estándar	Prueba T (p)	
Hemoglobina	0	235	11,3936	1,92494	0,637
	1	17	11,6235	2,08403	
Leucocitos	0	235	12576,09	4314,377	0,083
	1	17	10691,18	4182,799	
Neutrófilos	0	234	5652,9915	3141,28422	0,357
	1	17	4932,9412	2570,00916	
Linfocitos	0	232	5035,7716	1786,15034	0,028
	1	17	4044,7059	1765,14205	
Eosinófilos	0	229	116,3319	148,82167	0,319
	1	17	80,0000	63,63961	
Monocitos	0	229	1142,7948	484,79789	0,896
	1	17	1158,8235	488,73411	
Basófilos	0	228	134,9123	117,87954	0,206
	1	17	98,2353	61,66799	
Plaquetas	0	231	475601,7316	159151,70995	0,320
	1	17	435764,7059	160240,65082	
Peso al nacimiento (g)	0	228	3167,23	574,766	0,647
	1	15	3098,00	397,118	
Semana de Gestación	0	241	38,420	1,8501	0,770
	1	17	38,285	1,6887	
Edad postmenstrual	0	232	49,1970	7,42375	0,001
	1	15	43,8476	3,45250	



**Tabla 12.3.** Frecuencia de las variables cualitativas en pacientes menores de 12 meses sin patología de base con edad gestacional > 32 semanas, ingresados por bronquiolitis aguda por el VRS. (EF: exacta de Fisher)

	Total% (n= 258)	UCIP% (n= 17)	No UCIP% (n= 241)	p (Chi <sup>2</sup> )
<b>Sexo varón</b>	50,4	52,9	50,2	0,828
<b>Peso en p&lt;3%</b>	4,5	6,4	4,6	0,646
<b>Edad gestacional</b>				0,859
>37 sem	86,8	88,2	86,7	
32-36 sem	13,2	11,8	13,3	
<b>Nacimiento de riesgo</b>	36,8	64,7	34,9	0,019
<b>Evolución distrés&lt;48 horas</b>	77,0	81,3	76,7	0,911
<b>Linfocitos (primer cuartil)</b>				0,034 (EF)
<3700	23,7	47,1	22,0	
≥3700	24,8	11,8	25,7	
<b>Lactancia materna</b>	43,5	50,0	43,0	0,585
<b>Edad postmenstrual &lt;44 sem</b>	27,5	66,7	25,0	<0,001
<b>Tabaquismo gestacional</b>	14,6	5,9	15,2	0,292
<b>Tabaquismo ambiental</b>	33,5	29,4	38,8	0,713
<b>Apneas al ingreso</b>	8,2	35,3	6,3	<0,001
<b>Fiebre &gt;38 °C</b>	53,9	25,0	55,8	0,017

## Discusión

Los hallazgos encontrados en nuestro trabajo sugieren la asociación entre una menor respuesta linfocitaria sistémica y la evolución más grave de la enfermedad. Puede interpretarse, por tanto, como un factor de riesgo de peor evolución, con independencia del mes de nacimiento, la fiebre, la edad, los menores de 44 semanas de edad postmenstrual o la presencia de apneas (tabla 12.5). En el análisis bivariante se ha establecido, asimismo, la independencia de factores como el tabaquismo, el tiempo de evolución del distrés respiratorio y la modalidad de lactancia (tabla 12.3).

**Tabla 12.4.** Edad en tramos respecto a la distribución por cuartiles en lactantes con bronquiolitis aguda por VRS. (Chi-cuadrado, n= 249; p=0.736)

			Linfocitos (Cuartiles de la distribución de linfocitos)				Total
			<= 3700,00	3701,00 - 4900,00	4901,00 - 6180,00	6181,00+	
Edad Tramos	<1 mes	Recuento	14	11	9	10	44
		% dentro de Edad	31,8%	25,0%	20,5%	22,7%	100,0%
	1-3 meses	Recuento	33	32	36	29	130
		% dentro de Edad	25,4%	24,6%	27,7%	22,3%	100,0%
	>3 meses	Recuento	16	19	17	23	75
		% dentro de Edad	21,3%	25,3%	22,7%	30,7%	100,0%
Total		Recuento	63	62	62	62	249
		% dentro de Edad	25,3%	24,9%	24,9%	24,9%	100,0%

**Tabla 12.5.** Análisis de regresión logística binomial de la muestra de lactantes con bronquiolitis por VRS respecto a la necesidad de cuidados en UCIP.

	B	Error estándar	Wald	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
						Inferior	Superior
Linfocitos <3700/ml	1,332	,651	4,191	,041	3,790	1,058	13,571
Fiebre <38°C	,666	,677	,967	,325	1,946	,516	7,338
Nacimiento de riesgo	1,977	,677	8,528	,003	7,224	1,916	27,234
E. Postmestruar <44 sem.	1,384	,660	4,398	,036	3,991	1,095	14,547
Apneas al ingreso	1,792	,973	3,393	,065	6,001	,892	40,395

La BA por el VRS supone la primoinfección en un huésped que no tiene mecanismos de inmunidad contra este agente y su desarrollo tiene implicaciones en la patogenia que es distinta de las sucesivas reinfecciones que acontecerán a lo largo de la vida[65]. La probabilidad de que una BA provoque una mayor afectación está condicionada por la virulencia del agente causante y la susceptibilidad individual del paciente, lo que involucra la madurez y el comportamiento de su sistema inmune.

En cuanto a la virulencia, parece que el virus respiratorio sincitial (VRS) es el de mayor incidencia y gravedad entre los lactantes [5,14,74] en cuanto a estancia total, necesidad de cuidados respiratorios y generales se refiere[75]. La incidencia de ingresos en UCIP del 6,6% se refiere a lactantes sanos sin complicaciones bacterianas asociadas ni otros factores de riesgo previos. Es por tanto una cifra atribuible a la bronquiolitis per se y por ello es algo menor que las cifras globales publicadas en los estudios previos[9,99-101].

La inmadurez inmunológica del lactante implica una preponderancia de linfocitos T inespecíficos circulantes producidos en el timo frente al adulto. La regulación y producción de células T de memoria acontece en epitelios intestinal y bronquial[105]. La patogenia de la bronquiolitis aguda se caracteriza por una respuesta balanceada de citoquinas Th1/Th2 además del efecto citopático. El mejor representante Th1 es el IFN- $\gamma$  que como exponente de la respuesta innata inicial limita la replicación viral y contrarresta la acción de citoquinas Th2 relacionada muy directamente con el nivel de IL-4 (interleuquina 4). El desequilibrio

hacia una respuesta Th2 se ha asociado con los casos más graves de BA[33] y con un menor número de linfocitos como en nuestro estudio. Para el análisis de dicha polarización lo más correcto sería usar índices entre representantes de ambas vías como puede ser el índice IL-4/ IFN- $\gamma$ . Se ha descrito que un déficit de IFN- $\alpha\beta$  y de INF-gamma tras la infección viral refleja el desarrollo insuficiente de la respuesta celular T, la mayoría de los linfocitos circulantes, con menor capacidad de eliminación de células infectadas y explicaría la mayor gravedad de la BA[35].

Asimismo, se han hallado niveles plasmáticos bajos de IFN- $\gamma$  y de linfocitos T en niños con BA moderada-grave, explicado por un posible efecto inhibitorio del virus sobre la respuesta innata, ya de por sí inmadura[36]. Este efecto sería además característico de la infección por VRS respecto de otros patógenos para el mismo periodo de la vida[37]. Tras la primoinfección por el VRS acontecen los mecanismos tanto de proliferación como de apoptosis que modularán la respuesta inmune y que tendrán reflejo en el hemograma una vez establecida la enfermedad[106]. Además, recientemente se ha demostrado que el VRS reduce parcialmente la respuesta Th1 al inhibir genéticamente al IFN en la fase aguda y meses después de la infección que se ha denominado como “inmunodisregulación” por VRS [38,39]. La maduración del lactante con la edad confiere demostrada eficacia contra la infección[40,80].

La mayor fortaleza del estudio es haber podido delimitar en perspectiva la cohorte de casos de BA sin complicaciones asociadas que pudieran influir en la evolución grave, con una selección cuidadosa de lactantes previamente sanos y de un tiempo de evolución homogéneo, que generalmente coincide con la llegada del lactante al hospital en el inicio del distrés respiratorio con la enfermedad claramente establecida y en su periodo de estado como se muestra en la figura 12.1.

La cifra escogida como límite de 3700 linfocitos/ml puede parecer arbitraria, pero es orientativa y resulta del análisis de la distribución de la muestra. Representa el primer cuartil de los ingresados por BA con los mencionados criterios de inclusión. Aunque la escasa respuesta linfocitaria ha sido referida con anterioridad en casos graves de BA[36,104], nuestro análisis ofrece una cifra concreta orientativa como valor práctico de uso clínico. La conveniencia de proponer un análisis de sangre en determinados casos de BA

para anticipar el mayor riesgo de evolución grave, está dentro de las consecuencias de nuestros hallazgos.

Como limitaciones del trabajo cabe señalar que no se ha estudiado la muy probable asociación de coinfecciones virales, que en las series próximas a nuestro medio alcanzan el 30% de las BAs [18]. Tampoco se ha tipado el VRS en A o B. Además, el tamaño de la muestra es pequeño, con intervalos de confianza amplios, por lo que harían falta estudios prospectivos multicéntricos para afianzar la certeza de nuestros resultados.

En conclusión, nuestros datos ofrecen una relación entre la cifra de linfocitos circulantes inferior a 3.700 /ml en las primeras 48 horas del distrés respiratorio y una peor evolución en lactantes menores de 12 meses previamente sanos y edad gestacional >32 semanas con BA por el VRS.

## 13. Modelo Naïve Bayes para la predicción de apneas en la Bronquiolitis Aguda

### Introducción

Según se ha descrito en capítulos precedentes, la probabilidad a priori de padecer una apnea durante el ingreso coincide con la incidencia de aparición del evento. Globalmente y sin considerar ningún conocimiento previo del paciente, un ingresado por BA tiene una probabilidad de padecer apnea del 4,5%, esto es  $P=0,045$ . Para un paciente concreto ingresado por BA, nuestra apreciación a priori puede no inclinarnos hacia una posibilidad de apneas en ningún sentido. En relación a nuestra apreciación y experiencia podemos aumentar o reducir esta cifra. Según se modifique esta probabilidad con nuestros conocimientos del paciente nos inclinaremos a pensar que tiene mayor o menor riesgo de padecerla, lo que conformaría nuestra probabilidad postprueba. En este sentido el presente apartado trata de proponer un modelo Naïve Bayes selectivo como clasificador predictivo de la probable aparición de apneas en un caso concreto de BA aprovechando el comportamiento previo de una gran cantidad de datos previos.

### Método

La construcción del modelo se basa en el cálculo de las probabilidades condicionadas respecto de la variable principal, en este caso “Apneas”, de todas las variables incluidas consideradas en el estudio (figura 13.1).

Estas variables han sido elegidas en función de que registren un comportamiento estadísticamente significativo en la prueba de Chi-cuadrado (Tabla 10.2).

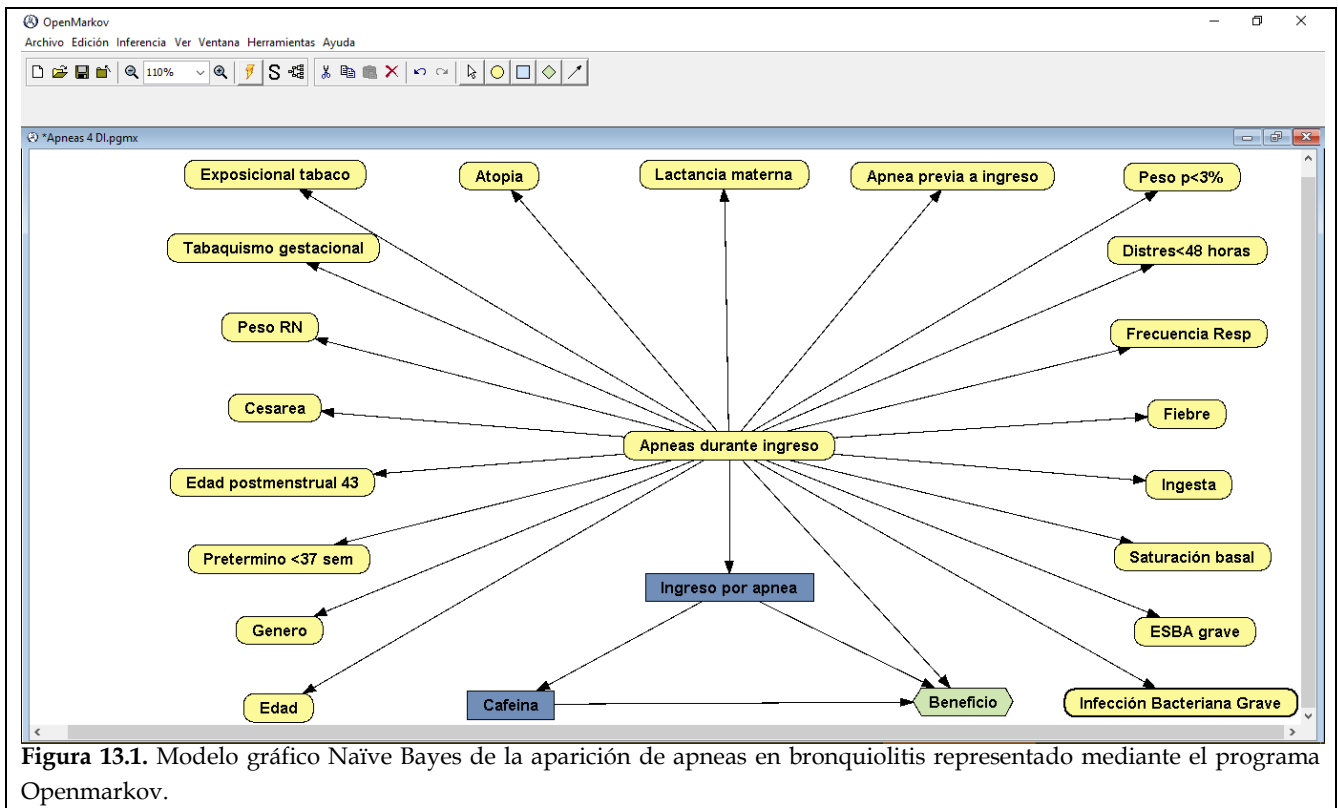


Figura 13.1. Modelo gráfico Naïve Bayes de la aparición de apneas en bronquiolitis representado mediante el programa Openmarkov.

El modelo bayesiano muestra una distribución y valores de sus nodos en reposo que provienen de la proporción de las distintas variables independientes respecto de la variable principal (figura 13.2).

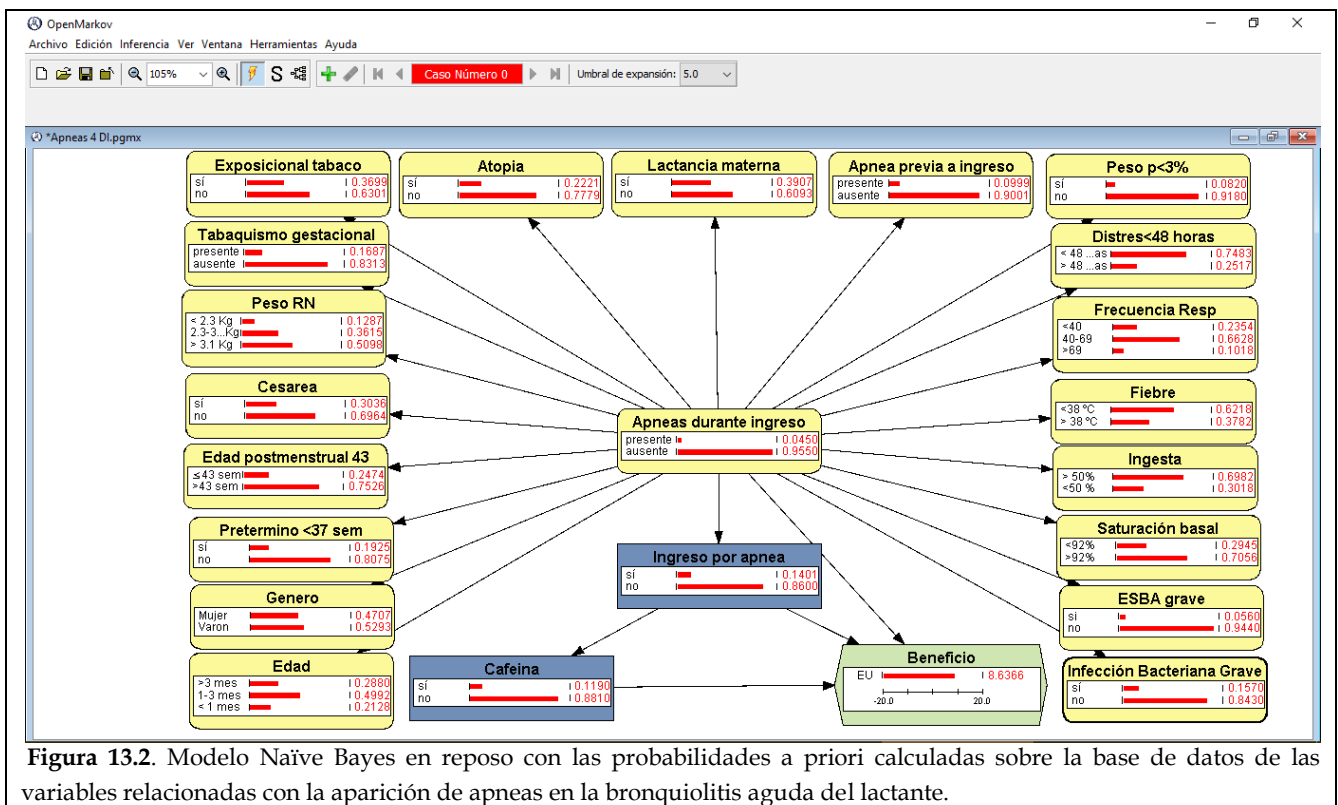
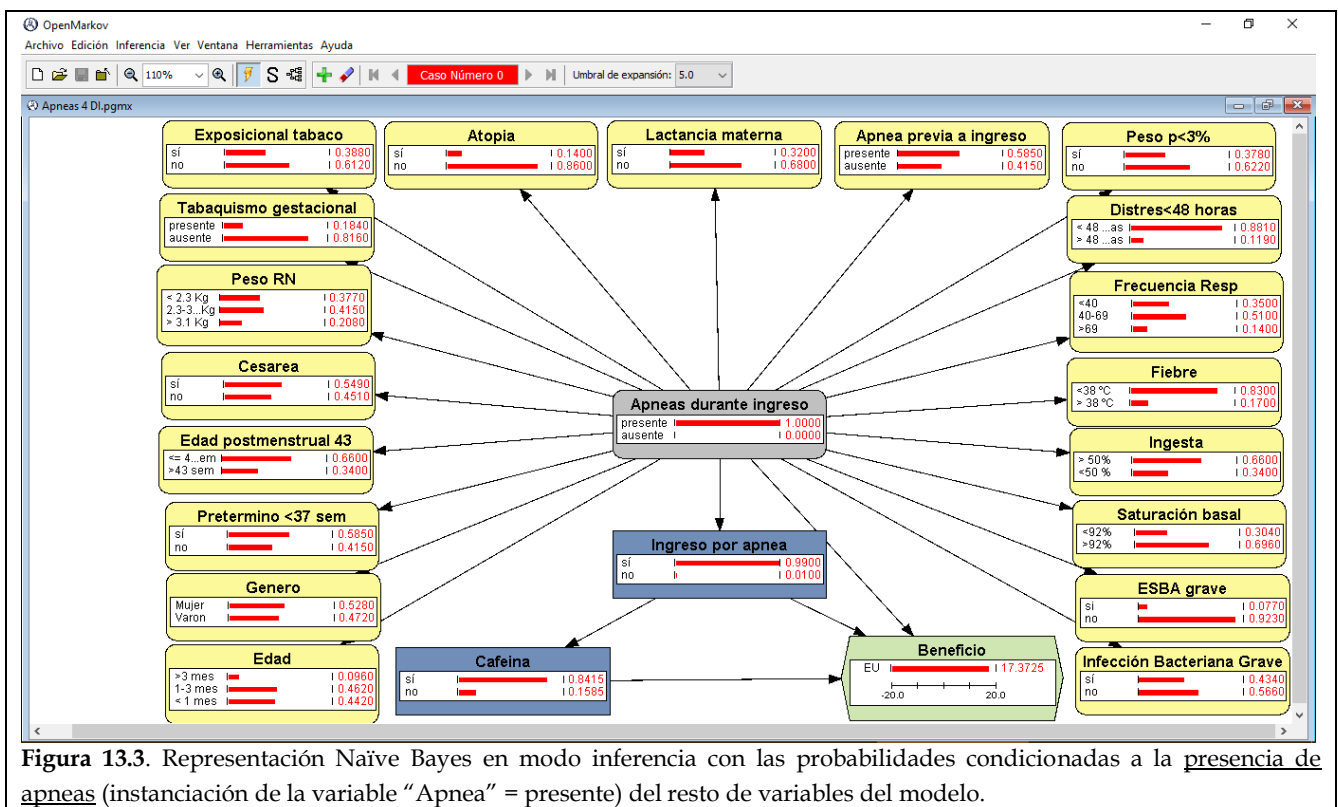


Figura 13.2. Modelo Naïve Bayes en reposo con las probabilidades a priori calculadas sobre la base de datos de las variables relacionadas con la aparición de apneas en la bronquiolitis aguda del lactante.

Así cuando la apnea está presente las probabilidades condicionadas se deducen de la frecuencia de aparición de cada una de ellas y se representan en el MGP (figura 13.3) que expresa la instanciación de la variable apnea “presente” y la distribución en ese supuesto de todas las variables independientes incluidas en el modelo. Asimismo, cuando no ha habido apnea, la distribución de probabilidades del modelo representa la probabilidad condicionada a la ausencia de apneas (figura 13.4) mediante la instanciación de la variable apnea como “ausente” y la distribución en ese otro supuesto de todas las variables independientes incluidas en el modelo.



Por seguir con el ejemplo de una variable predictiva concreta, la probabilidad de que el lactante tenga una edad postmenstrual mayor de 43 semanas si existe apnea es del  $p=0,34$ . Esto es, la probabilidad condicionada sabiendo que el paciente ha sufrido una apnea nos permite conocer la probabilidad de que sea mayor de 43 semanas de gestación (como se observa en la figura 13.3). Por el teorema de Bayes podemos invertir la inferencia y saber si el paciente tiene más de 43 semanas postmenstruales cuál es la probabilidad de apneas. Esto es, la probabilidad condicionada a ser “mayor de 43 semanas” postmenstruales de padecer apneas durante el ingreso. La probabilidad a priori de cualquier ingreso por BA es de  $p=0,045$ , y se reduce a  $p=0,020$  cuando instanciamos la edad

postmenstrual conocida mayor de 43 semanas (figura 13.5). Si generalizamos la inferencia con las diversas variables predictivas podemos ir afinando hasta cierto punto la probabilidad a posteriori. En la figura 13.6 se solicita la instanciación de todas las variables del modelo para un caso de un varón menor de un mes, de término, con edad postmenstrual de 44 semanas nacido por cesárea con peso de 3.300 g, sin tabaquismo gestacional ni ambiental, sin antecedentes de atopia familiar, con lactancia materna, sin apneas aparentes en domicilio, de buen peso actual, de menos de 2 días de distrés respiratorio, con una frecuencia respiratoria de 60, afebril, con ingesta escasa, y saturación basal superior al 92%, gravedad a la escala ESBA de 8 y sin parámetros de infección bacteriana grave. En este caso la probabilidad de apneas se recalcula a 0,0034 post-prueba.

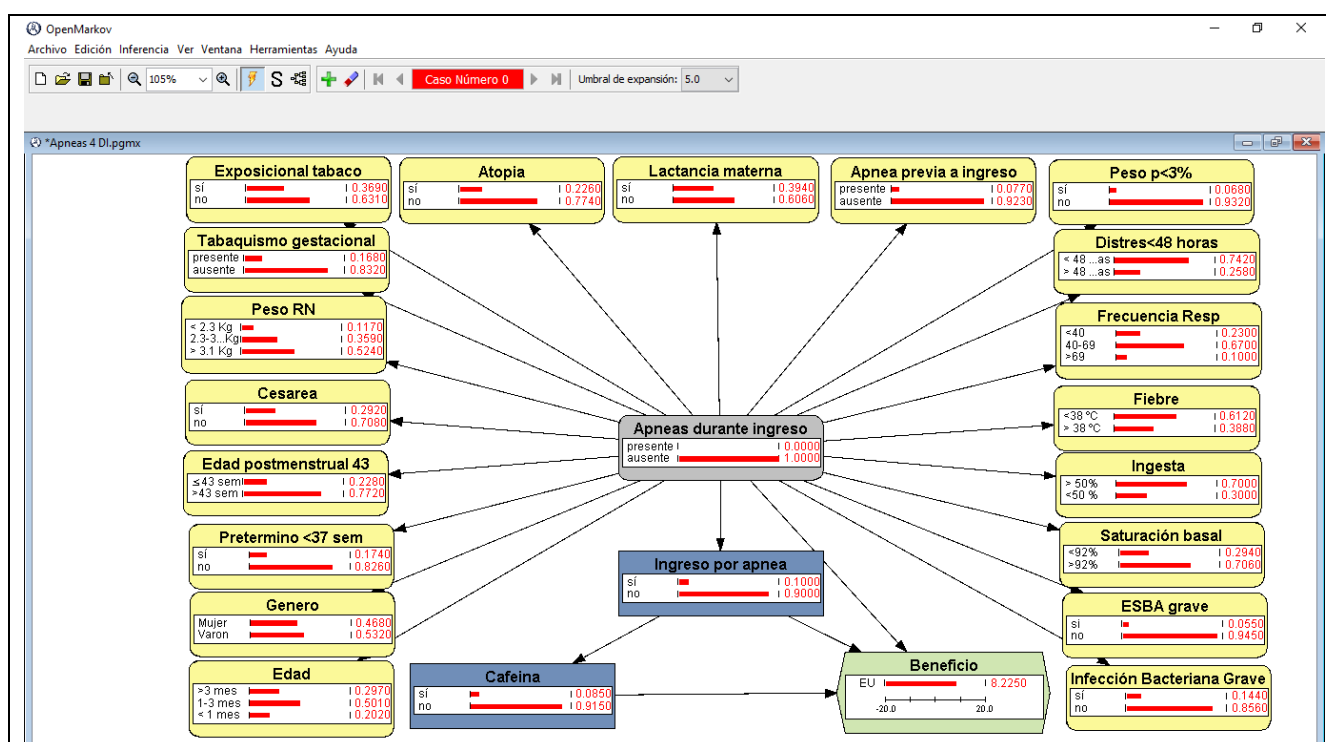


Figura 13.4: Representación Naïve Bayes en modo inferencia con las probabilidades condicionadas a la ausencia de apneas (instanciación de la variable "Apnea" = ausente) del resto de variables del modelo.

Se ha tratado de estudiar el comportamiento en este sentido para una muestra de todos los casos con apnea y controles aleatorios sin apnea en una proporción 1/5 y para ello se ha comparado mediante el análisis no paramétrico de la curva ROC el modelo de regresión logística clásico con el modelo Naïve Bayes de todas las variables significativas el test de Chi-cuadrado (tabla 10.2) y por ultimo con el modelo Naïve Bayes selectivo de los factores independientes de riesgo de apnea incluidos en el modelo de regresión logística



(tabla 10.3). Asimismo, se calculó el área bajo la curva en los tres supuestos con sus intervalos de confianza.

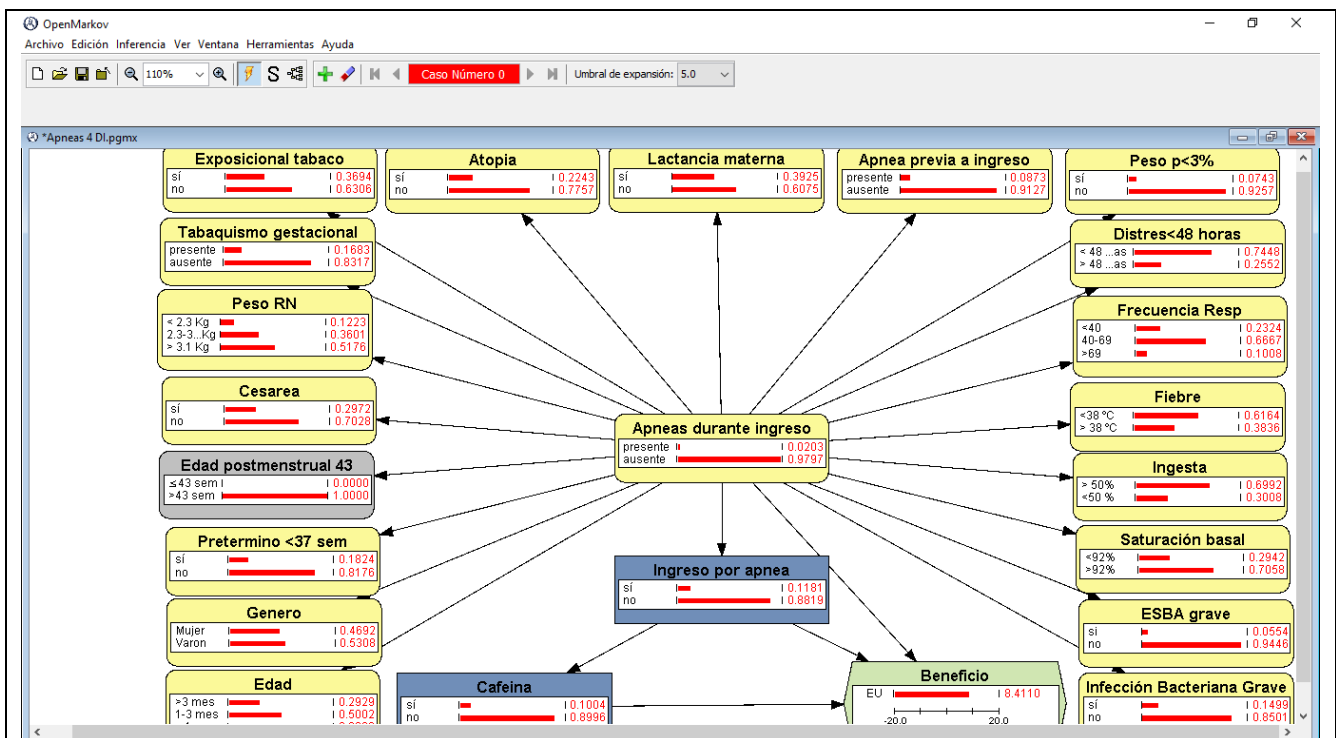


Figura 13.5. Modelo Naïve Bayes en modo inferencia con instanciación de la variable "Edad postmenstrual", conociendo que el paciente es mayor de 43 semanas de gestación. Obsérvese el cambio registrado en la figura-2 de todos los demás nodos además del de la variable principal, por la transmisión de la inferencia por toda la red.

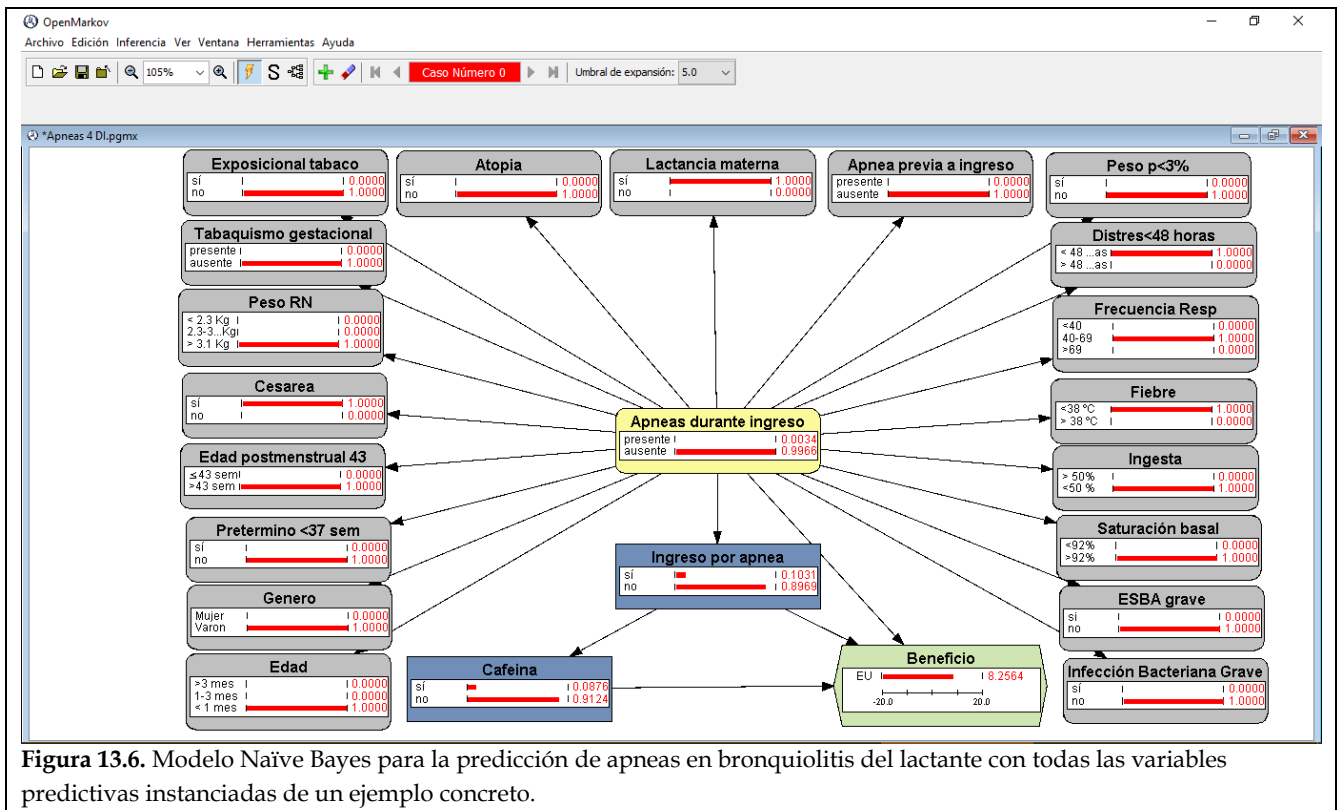
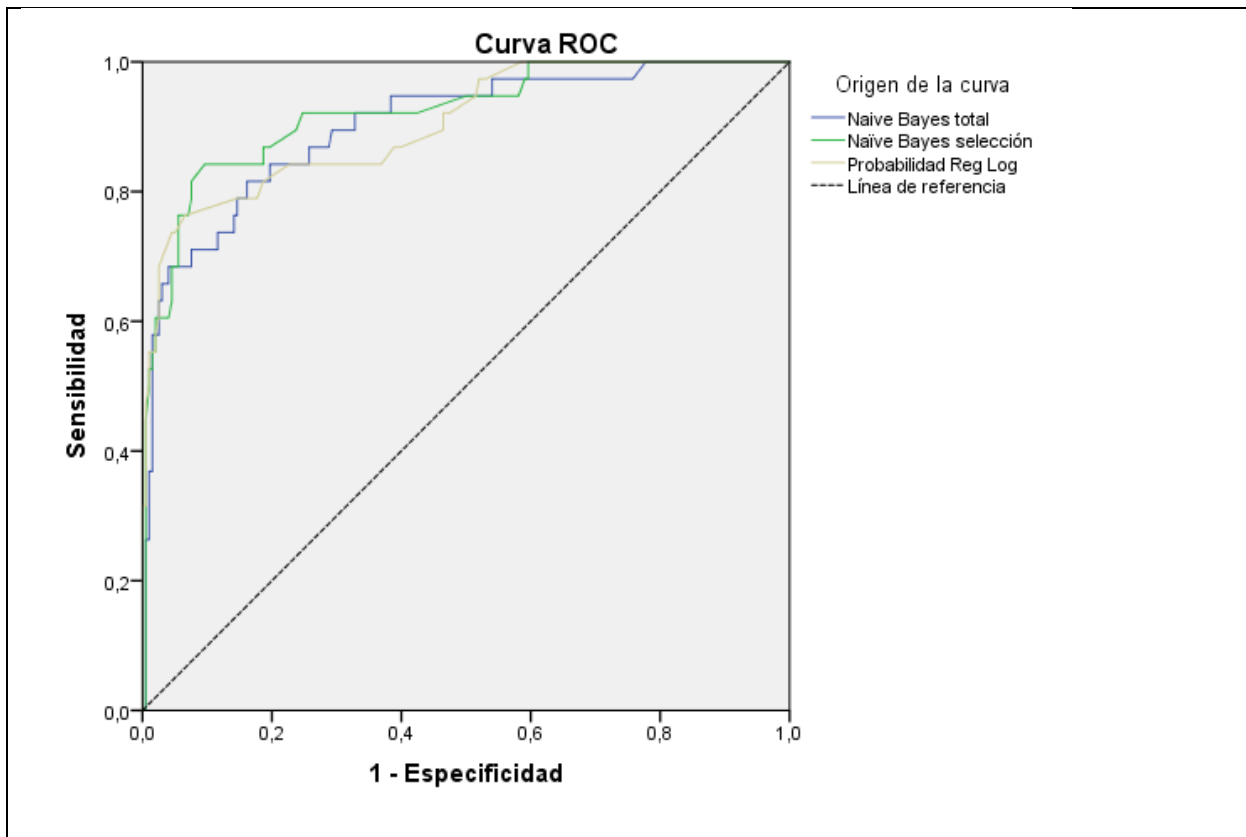


Figura 13.6. Modelo Naïve Bayes para la predicción de apneas en bronquiolitis del lactante con todas las variables predictivas instanciadas de un ejemplo concreto.

## Resultados

Los resultados de la comparación del análisis por curva COR de los métodos de predicción por regresión logística, Naïve Bayes de todas las variables significativas y Naïve Bayes selectivo de sólo de las variables que se comportaron como factor de riesgo independiente del estudio epidemiológico de apneas (apartado 10), se muestran en la figura 13.7. En esta figura se aprecia el comportamiento de sensibilidad/especificidad de los tres modelos de predicción, así como los resultados del cálculo del área bajo la curva y su intervalo de confianza con la significación hallada. Alcanzaron valores de sensibilidad del 84.2% y especificidad del 90,4% cuando la probabilidad post-prueba de la red Naïve Bayes se triplica y pasa del 4,5% al 15%.



**Figura 13.7:** Representación de la curva operativa de receptor de los modelos de predicción de la probabilidad de apneas durante el ingreso en lactantes con bronquiolitis. Área bajo la curva con sus intervalos de confianza y significación estadística

Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Naïve Bayes total	,902	,029	,000	,845	,958
Naïve Bayes selección	,921	,026	,000	,871	,972
Probabilidad Reg Log	,904	,029	,000	,847	,961

## Discusión

El modelo Naïve Bayes de predicción compuesto solo por la selección de variables interpretadas como factor de riesgo independiente en el estudio epidemiológico de las apneas en lactantes con bronquiolitis, ofreció los mejores resultados. Comparado con la predicción del modelo de regresión logística ofrece mayor área bajo la curva y con un intervalo de confianza más estrecho. Depende sólo de 8 variables a recoger e introducir en el modelo. El investigador puede centrarse en principio en afinar estas variables y puede asumir que puede utilizar esta red para la progresión del modelo a una red bayesiana más compleja y de naturaleza causal o incorporar más nodos que puedan demostrarse como factores de riesgo.

La inclusión de variables predictivas es un tema difícil y debe limitarse a las que tengan un comportamiento óptimo de predicción[107]. No es fácil determinar este punto y de hecho supone un escollo a la hora de optimizar el modelo, ya que la inclusión de muchas variables implica aumentar los cálculos, el número de datos a estudiar y los parámetros a introducir[26]. Además, no está garantizado que el resultado sea mejor[108]. Por otra parte, es de destacar que la inclusión de más variables en este modelo bayesiano no mejoró su capacidad de predicción, siendo semejante al de regresión logística. La sobreabundancia de datos, aunque estos muestren relación estadística con la variable principal no mejora el resultado como ha sido referido en otros modelos en medicina[30].

En conclusión, el modelo Naïve Bayes de la selección de factores de riesgo independientes, ofrece resultados semejantes o superiores a la regresión logística binomial y es un método de utilidad fácil e intuitivo para la predicción de apneas en lactantes con BA con una sensibilidad del 84.2% y especificidad del 90,4% cuando la probabilidad postprueba de la red Naïve Bayes se triplica del 4,5% al 15%.

# 14. Modelo Naïve Bayes para la predicción de evolución grave en lactantes sanos menores de 6 meses con Bronquiolitis Aguda por VRS

## Introducción

Como en el modelo de apneas, la variable principal en este caso tiene una probabilidad teórica conocida que coincide con la incidencia del suceso en cada temporada. Así la probabilidad de ingreso en UCIP para VM a priori en nuestra serie es del 8.1%, lo que supone una  $p=0,081$ . La probabilidad de empeoramiento hasta precisar soporte respiratorio en UCIP podrá inferirse en función de los datos que conozcamos del paciente en base a nuestra experiencia y a los conocimientos previamente publicados. Sobre un paciente concreto nuestra probabilidad a priori puede estar más o menos cerca de la probabilidad estándar conocida, pero los hallazgos basados en nuestro procedimiento nos ofrecerán otra probabilidad distinta postprueba a través del procedimiento bayesiano con una asignación de riesgo probabilístico.

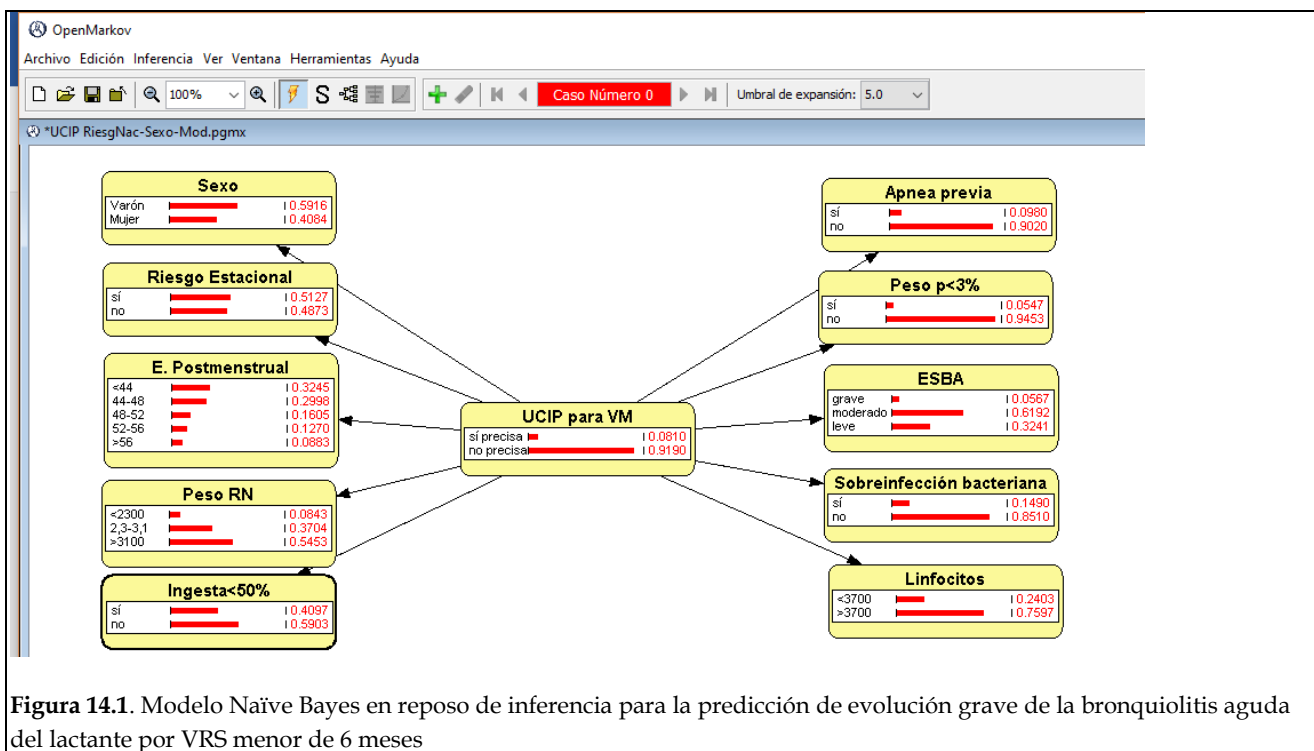
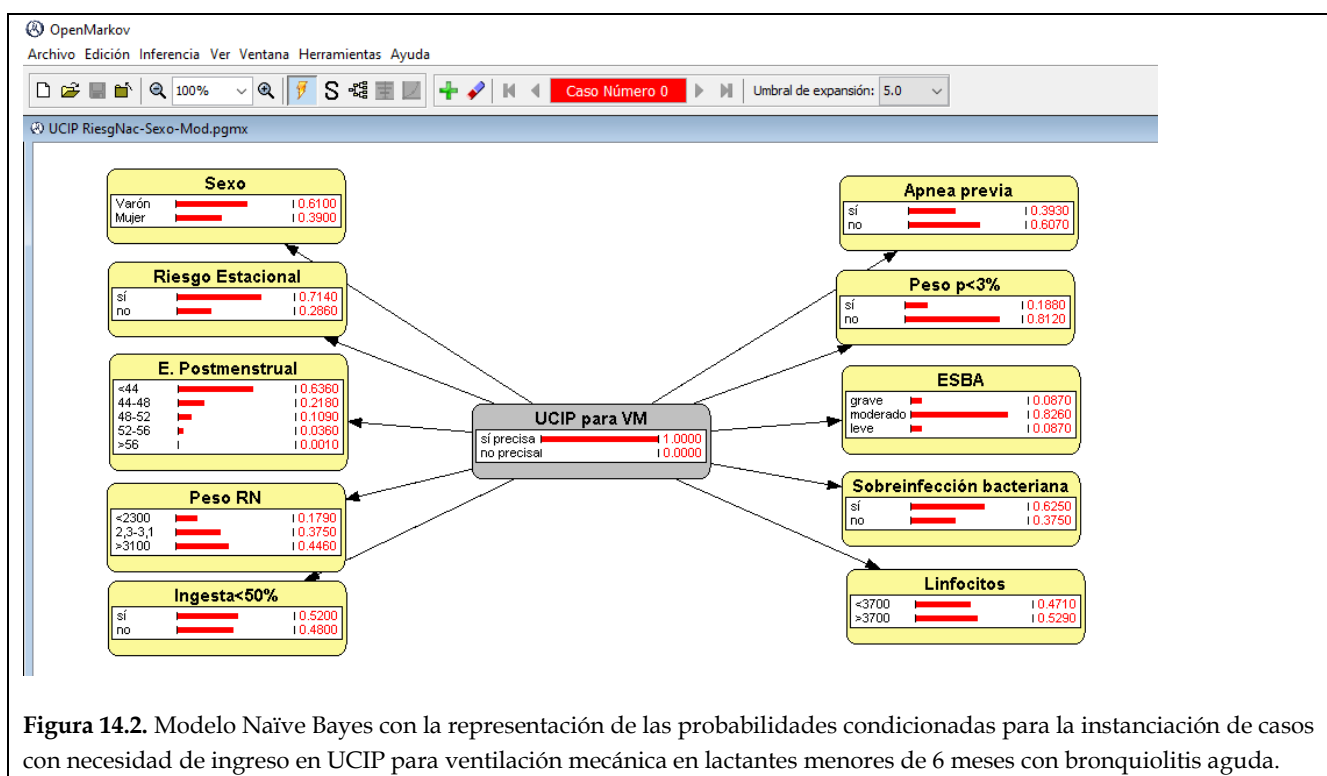


Figura 14.1. Modelo Naïve Bayes en reposo de inferencia para la predicción de evolución grave de la bronquiolitis aguda del lactante por VRS menor de 6 meses

## Método

La construcción de este modelo está supeditada a los resultados obtenidos hasta el momento para el cálculo de las probabilidades condicionadas. Así el MGP correspondiente editado en OpenMarkov (figura 14.1), está basado en las variables consideradas como factor de riesgo independiente en el estudio epidemiológico sobre evolución grave de pacientes con BA (tabla 11.3). Cuando la evolución de la BA es grave, las probabilidades condicionadas se deducen de la frecuencia de aparición de cada una de ellas como se muestran en el MGP (figura 14.2), que expresa la instanciación de la variable UCIP para VM “presente” y la distribución en ese supuesto de las variables independientes incluidas en el modelo. Asimismo, cuando la variable está ausente, la distribución de probabilidades del modelo representa la probabilidad condicionada a la ausencia de ingreso en UCIP para VM (figura 14.3) mediante la instanciación de la variable como “ausente” y la distribución en ese otro supuesto de todas las variables independientes incluidas en el modelo.

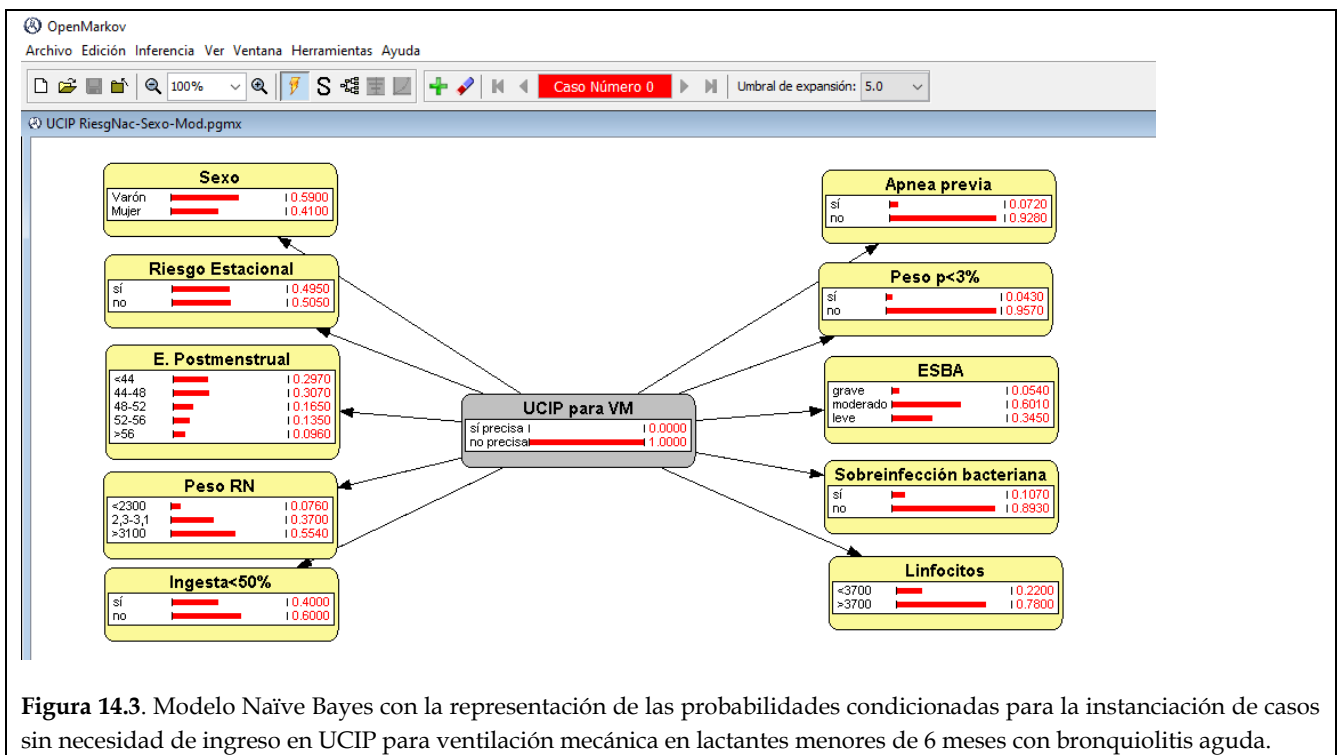


**Figura 14.2.** Modelo Naïve Bayes con la representación de las probabilidades condicionadas para la instanciación de casos con necesidad de ingreso en UCIP para ventilación mecánica en lactantes menores de 6 meses con bronquiolitis aguda.

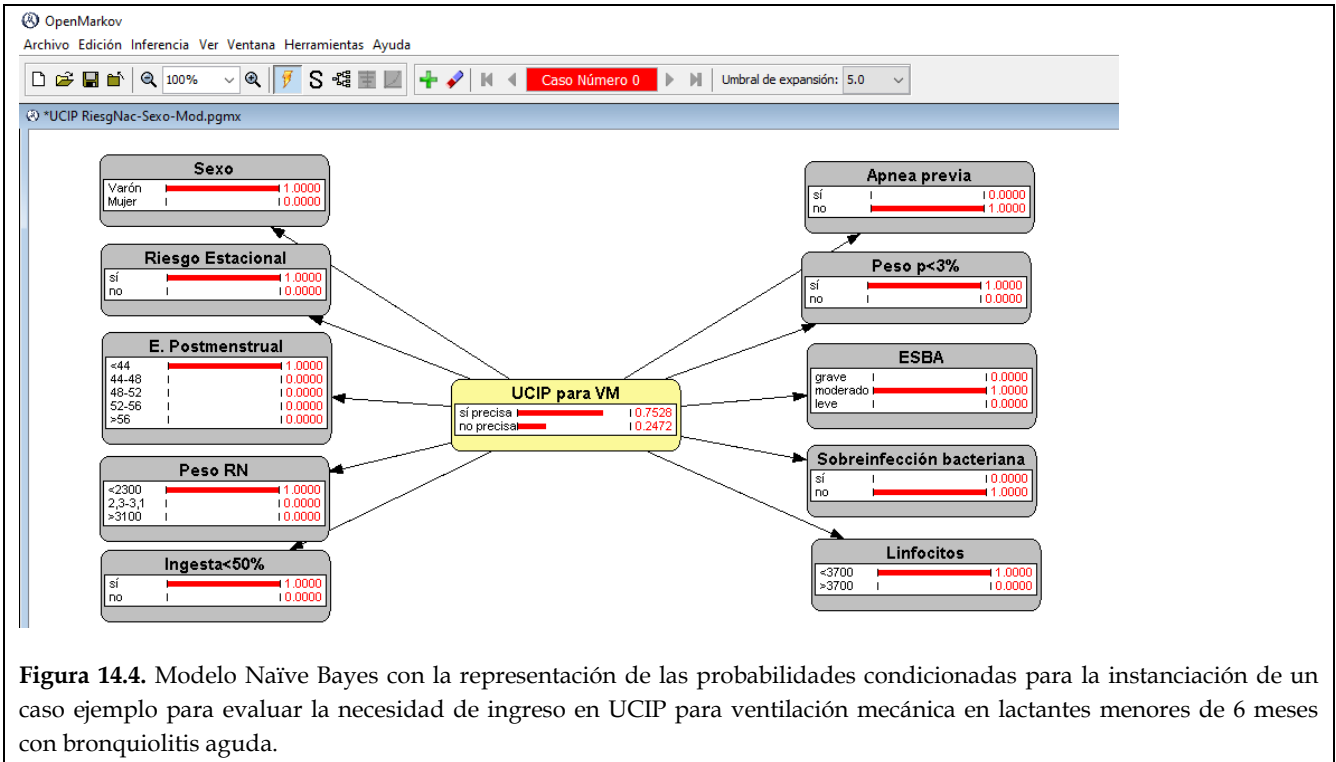
Invirtiendo la inferencia, se puede instanciar la probabilidad de cada una de las variables independientes para obtener una probabilidad postprueba de la variable dependiente. Como ejemplo se ha introducido el caso de un varón de riesgo estacional de

nacimiento, con una edad postmenstrual de 43 semanas de vida, con peso de 2.200 g al nacimiento, que tiene una ingesta escasa, sin apneas previas y peso al ingreso en percentil menor al p3, con una valoración moderada de la gravedad por la ESBA, sin datos de sobreinfección y con una linfocitosis por debajo del cuartil 1 (figura 14.4). Para este supuesto la probabilidad post-prueba de evolución grave se incrementa a 0,7528 (recordemos la previa en 0,0810) lo que nos ayuda a catalogarlo en principio como de gran probabilidad de progresión grave.

En paralelo se construyó de igual modo, un modelo con todas las variables estadísticamente significativas en la prueba de Chi-cuadrado (tabla 11.2) para comparar la eficacia respecto al primer modelo con menos variables. Su estructura “en reposo”, esto es, sin variables instanciadas, se muestra en la figura 14.5. En ella se puede observar la distribución de frecuencias de presentación de toda la serie de pacientes analizada, con significación estadística en las pruebas sin ajustar.

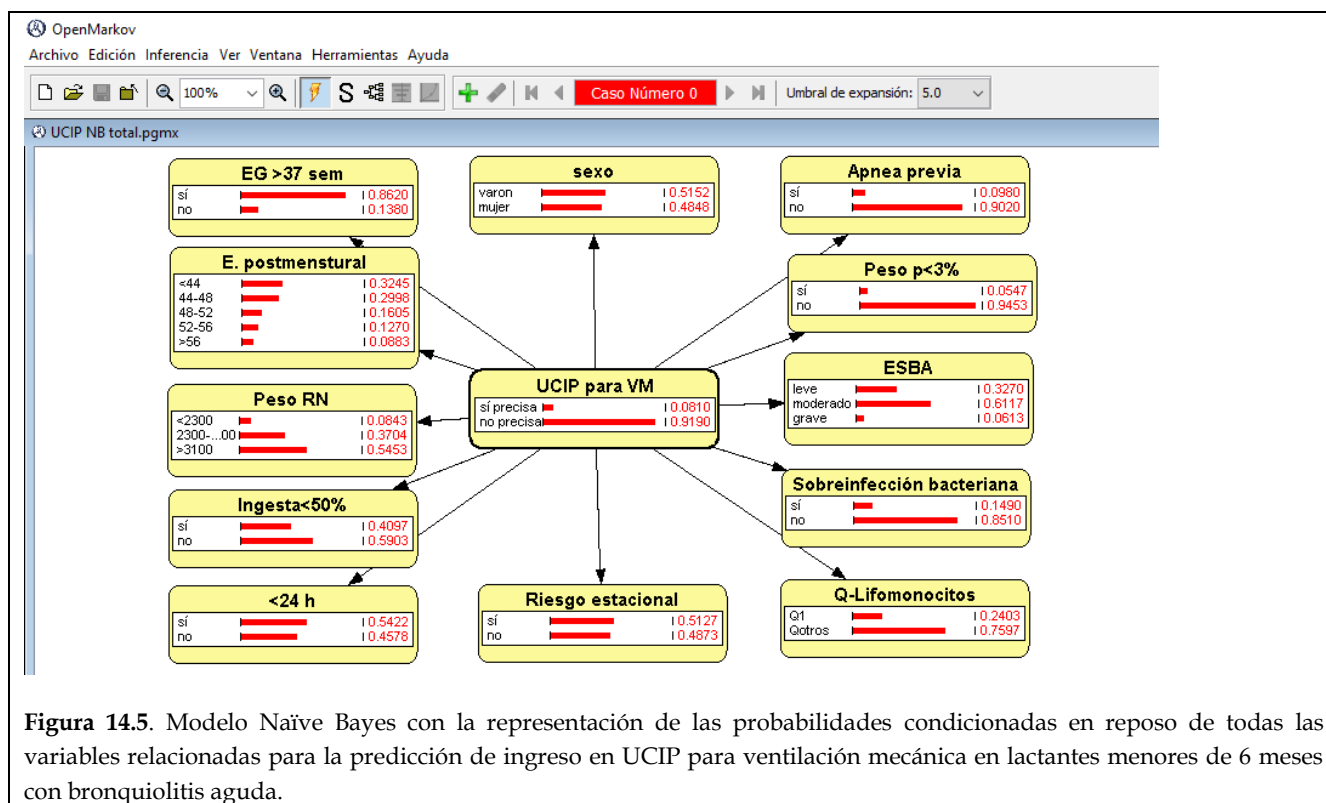


**Figura 14.3.** Modelo Naïve Bayes con la representación de las probabilidades condicionadas para la instanciación de casos sin necesidad de ingreso en UCIP para ventilación mecánica en lactantes menores de 6 meses con bronquiolitis aguda.



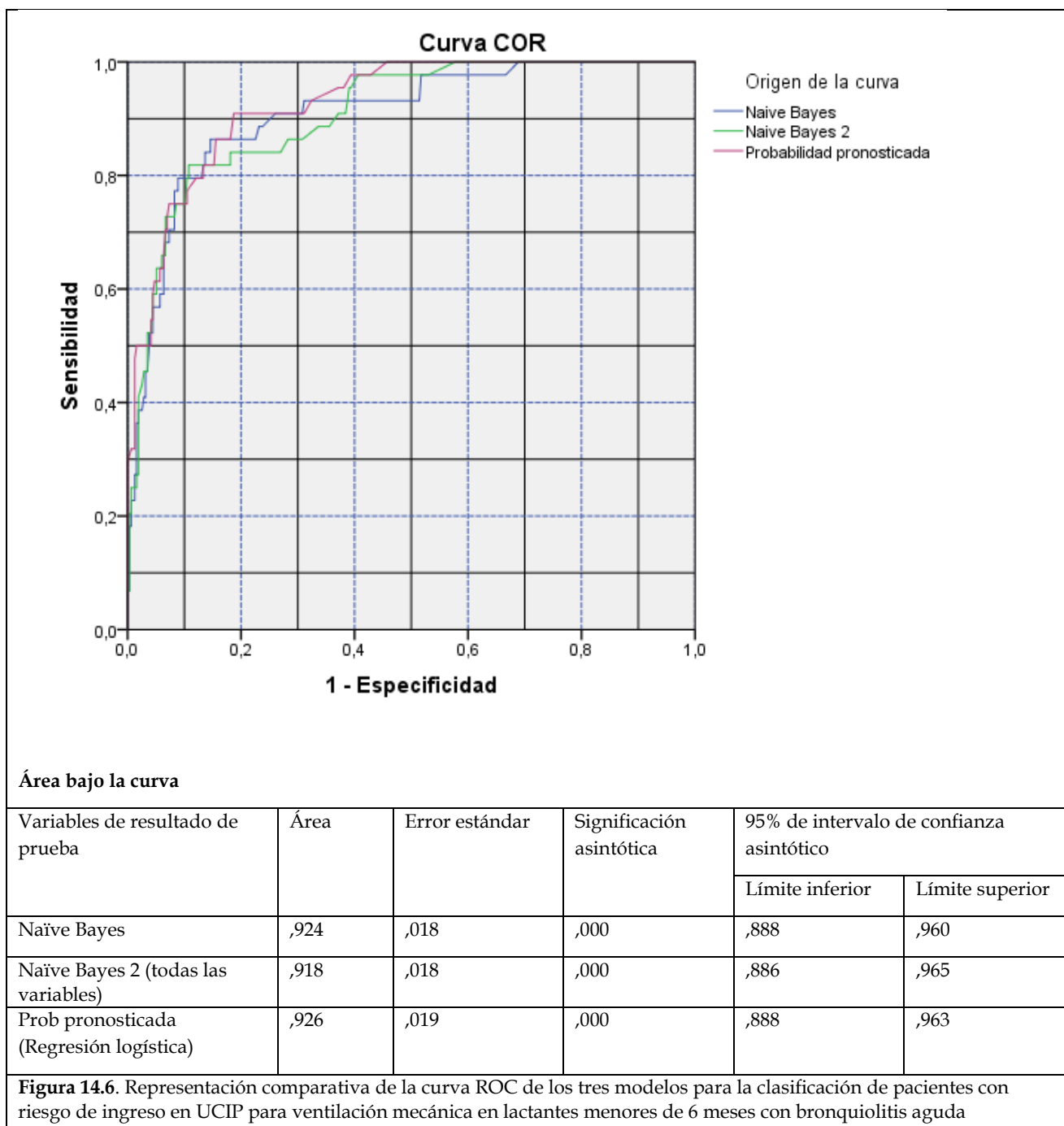
Se ha procedido posteriormente a evaluar el comportamiento para una muestra de los casos con evolución grave que precisaron VM en UCIP y controles aleatorios sin evolución grave en una proporción 1/5 y para ello se ha comparado mediante el análisis no paramétrico de la curva ROC el modelo de regresión logística clásico con el modelo Naïve Bayes de todas las variables significativas en el test de Chi-cuadrado (tabla 11.2) y por ultimo con el modelo Naïve Bayes selectivo de los factores independientes de riesgo de apnea incluidos en el modelo de regresión logística (tabla 11.3). Asimismo, se calculó el área bajo la curva en los tres supuestos con sus intervalos de confianza.





## Resultados

Los resultados de la comparación del análisis por curva COR de los métodos de predicción por regresión logística, Naïve Bayes total de todas las variables significativas y Naïve Bayes selección de sólo de las variables que se comportaron como factor de riesgo independiente del estudio epidemiológico del apartado 11 se muestran en la figura 14.6. En esta figura se aprecia el comportamiento de sensibilidad/especificidad de los tres modelos de predicción, así como los resultados del cálculo del área bajo la curva y su intervalo de confianza con la significación hallada. Se establecieron valores de sensibilidad y especificidad de 82,7 y 90,8 respectivamente cuando la probabilidad alcanzó el 15% postprueba.



## Discusión

El modelo Naïve Bayes de predicción de evolución grave compuesto solo por la selección de variables interpretadas como factor de riesgo independiente en el estudio epidemiológico del apartado 11 en lactantes con BA, ofreció resultados semejantes a la regresión logística si bien con mayor precisión. Comparado con la predicción del modelo de regresión logística, ofrece igual área bajo la curva y con un intervalo de confianza más

estrecho. Depende sólo de 9 variables a recoger para introducir en el modelo. El investigador puede centrarse en principio en afinar estas variables y puede asumir que puede utilizar esta red para la progresión del modelo a una red bayesiana más compleja y de naturaleza causal o incorporar más nodos que puedan demostrarse como factores de riesgo. El nodo que hace referencia a la linfocitosis no fue explorado por falta de muestra en el conjunto de datos aunque es muy probable que aumente la validez y precisión de la red.

Por otra parte, es de destacar que la inclusión de más variables en este modelo bayesiano no mejoró su capacidad de predicción, siendo inferior al restringido a variables seleccionadas[30]. La sobreabundancia de datos, aunque estos muestren relación estadística con la variable principal no mejora el resultado de predicción, como ya ha sido referido con anterioridad.

En conclusión, el modelo Naïve Bayes de la selección de factores de riesgo independientes demostrados previamente, ofrece resultados semejantes a la regresión logística binomial y es un método de utilidad fácil e intuitivo que asigna una graduación para la predicción de evolución grave en lactantes con BA con una adecuada sensibilidad y especificidad (82,7 y 90,8 respectivamente cuando la probabilidad pasa de 8,1% preprueba a 15% postprueba).



## 15. Evaluación del modelo Naïve Bayes

En una última fase, se procedió a la evaluación con casos prospectivos para estimar la eficacia del modelo sobre la epidemia 2015-2016. Los pacientes con diagnóstico de BA al ingreso fueron incluidos en el estudio, siguiendo idéntica metodología de los apartados correspondientes 10 y 11 y se procedió a recoger las variables independientes seleccionadas para estimar la probabilidad de aparición de apneas según el modelo NB construido en el MGP de la figura 13.2 y la probabilidad de evolución grave según el modelo NB de la figura 14.1 de los respectivos desarrollos de los apartados 13 y 14. Ambas estimaciones se realizaron al ingreso, y hasta las primeras 48 horas en casos de sospecha de sobreinfección bacteriana. Asimismo, con los factores de riesgo seleccionados en la investigación se procedió a la estimación con el modelo de regresión logística elaborado en los capítulos 10 y 11 para comparar sus resultados.

Los clínicos que siguieron a los pacientes durante toda su estancia desconocían el resultado de las predicciones realizadas. El seguimiento de los pacientes se prolongó hasta el alta para proceder, al final del ingreso, al análisis de los resultados. Se procedió a continuación, al cálculo de la validez de los modelos de NB y de regresión logística en una tabla tetracórica con los parámetros de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, RVPP y RVPN. Finalmente se procedió a elaborar una curva COR respecto a la presencia de apneas y otra curva COR respecto a la evolución grave con necesidad de VM en UCIP con los resultados obtenidos en sendas estimaciones para comparar el ABC de ambas predicciones.

### 15.1. Resultados Naïve Bayes para la predicción de apneas en bronquiolitis aguda.

La evaluación de casos prospectivos durante la epidemia 2015-16 abarcó un total de 229 pacientes con criterios de inclusión en el estudio. Se perdieron 12 durante el seguimiento. La edad cronológica fue de  $2,37 \pm 2,25$  meses (media  $\pm$  desviación estándar). La edad postmenstrual media fue de  $48,5 \pm 9,6$  semanas. El peso RN fue de  $3058 \pm 678$  g. Un total de 13 pacientes (5,9%) presentaron apneas durante su estancia. El 55,3% fueron varones. El 79,3 % mostraron el VRS en el aspirado nasofaríngeo. La estancia media fue de  $5,8 \pm 4,3$  días. El 46% nació durante el considerado periodo de riesgo estacional. Hubo un

28,8 % partos por cesárea. El 40,3 % referían una ingesta disminuida superior al 50% de lo habitual. El 6,5 % de los casos mostraba un peso inferior al p3. Fiebre superior a 38°C grados en el 38,9% de los pacientes. El 16,2% presentó datos de sobreinfección bacteriana en las primeras 48 horas de estancia. Refirieron pausas compatibles con apnea previa al ingreso el 6,5% de los pacientes. Solo el 3,6 % mostraron apneas previas y durante la estancia. El 2,3 % presentó solo apneas durante la estancia. El 10% mostró datos de sobreinfección bacteriana en las primeras 48 horas de estancia.

La distribución de los casos previstos frente a la positividad según el punto de corte del modelo NB estimado en los capítulos precedentes se muestra en la tabla tetracórica 15.1.1. Los valores de validez de la predicción NB se encuentran en la tabla 15.1.2.

Asimismo, la distribución de los casos previstos frente a la positividad según el punto de corte del modelo de regresión logística estimado en los capítulos precedentes se muestra en la tabla tetracórica 15.1.3. Los valores de validez de la predicción de la regresión logística se encuentran en la tabla 15.1.4. La representación COR de las estimaciones probabilistas frente a la presencia de apnea se muestra en la figura 15.1.1.

**Tabla 15.1.1.** Distribución de los casos de apnea en bronquiolitis aguda según resultado de la predicción del modelo Naïve Bayes.

	Apnea	No apnea	
Positivo	10	8	18
Negativo	3	196	199
	13	204	217

**Tabla 15.1.2.** Validez calculada de la estimación de apneas Naïve Bayes en BA.

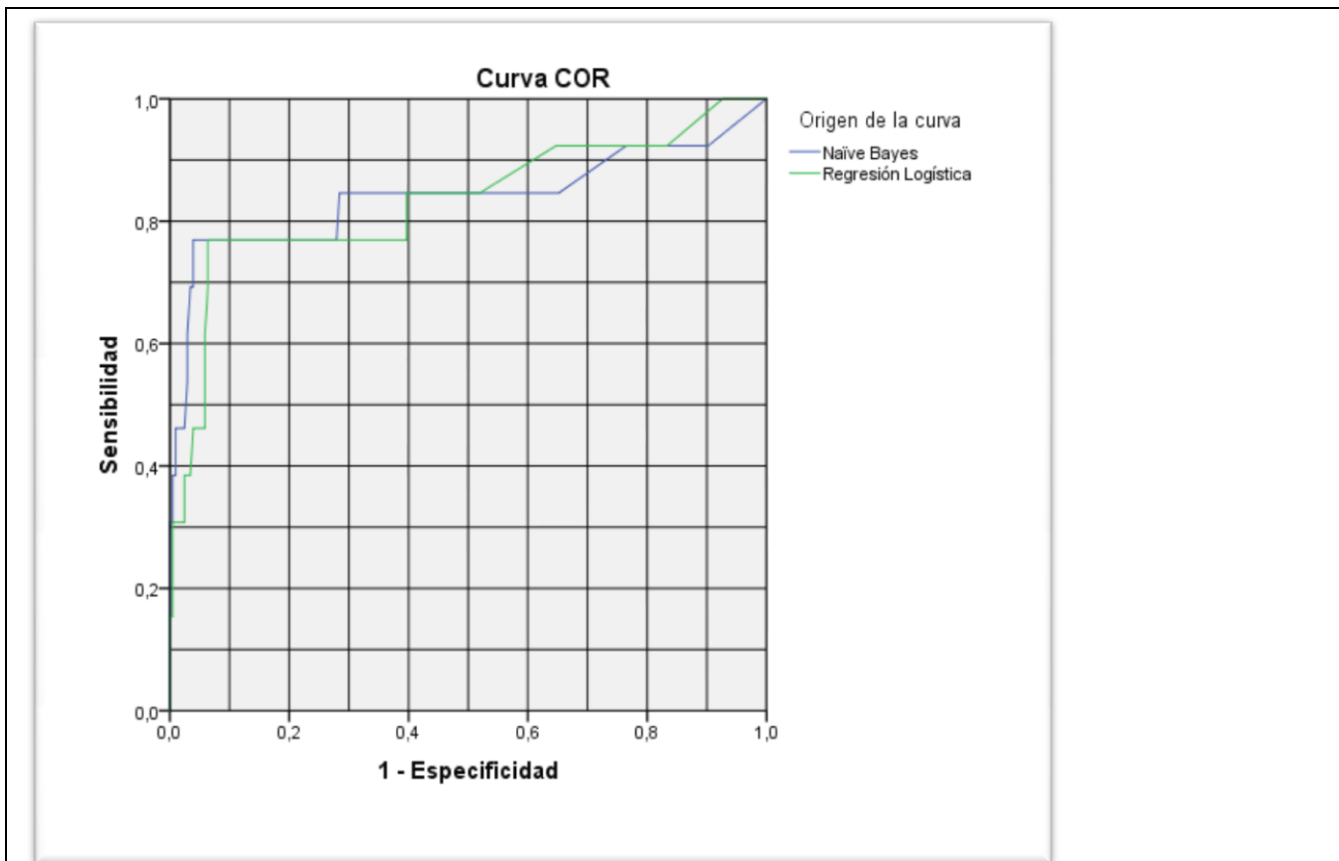
Parámetro	Cálculo	IC 95% Inferior-Superior	Método
Sensibilidad	76.92%	(49.7 - 91.82)	Puntos de Wilson
Especificidad	96.08%	(92.45 - 98)	Puntos de Wilson
Valor Predictivo Positivo	55.56%	(33.72 - 75.44)	Puntos de Wilson
Valor Predictivo Negativo	98.49%	(95.66 - 99.49)	Puntos de Wilson
Precisión de Diagnóstico	94.93%	(91.15 - 97.15)	Puntos de Wilson
Razón de verosimilitud de Prueba Positiva	19.62	(14.48 - 26.58)	
Razón de verosimilitud de Prueba Negativa	0.2402	(0.1249 - 0.4618)	
Kappa de Cohen's (sin promediar)	0.6186	(0.4876 - 0.7497)	

**Tabla 15.1.3.** Distribución de los casos de apnea en bronquiolitis aguda según resultado de la predicción del modelo de regresión logística.

	Apnea	No apnea	
Positivo	10	27	37
Negativo	3	177	180
	13	204	217

**Tabla 15.1.4.** Validez calculada de la estimación de apneas por regresión logística en BA

Parámetro	Cálculo	IC 95% Inferior-Superior	Método
Sensibilidad	76.92%	(49.74 - 91.82)	Puntos de Wilson
Especificidad	86.76%	(81.43 - 90.74)	Puntos de Wilson
Valor Predictivo Positivo	27.03%	(15.4 - 42.98)	Puntos de Wilson
Valor Predictivo Negativo	98.33%	(95.22 - 99.43)	Puntos de Wilson
Precisión de Diagnóstico	86.18%	(80.95 - 90.14)	Puntos de Wilson
Razón de verosimilitud de Prueba Positiva	5.812	(5.096 - 6.628)	
Razón de verosimilitud de Prueba Negativa	0.266	(0.1382 - 0.512)	
Kappa de Cohen's (sin promediar)	0.3416	(0.2285 - 0.4547)	



**Área bajo la curva**

Modelo	Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Naïve Bayes	,840	,083	,000	,677	1,000
Regresión logística	,833	,075	,000	,686	,980

**Figura 15.1.1** Representación de la probabilidad estimada de apneas mediante los modelos Naïve Bayes y regresión logística frente a la presencia de apneas durante su estancia en pacientes ingresados por bronquiolitis aguda.



## 15.2. Resultados Naïve Bayes para la predicción de evolución grave en lactantes menores de 6 meses con BA por VRS.

Para la evaluación de la capacidad de predicción de la evolución grave en pacientes con BA por VRS menores de 6 meses se reclutaron 176 lactantes con criterios de ingreso en el estudio. Se perdieron 9 durante el seguimiento. El 56,9 fueron varones. El 9,6% (16 lactantes) precisaron ingreso en UCIP para VM. La edad cronológica fue de  $2,37 \pm 2,44$  meses (media  $\pm$  desviación estándar). La edad postmenstrual media fue de 48,  $\pm$  10,6 semanas. El peso RN fue de  $3107 \pm 643$  g. La estancia media fue de  $5,5 \pm 3,6$  días. El 44,9% nació durante el considerado periodo de riesgo estacional. Hubo un 27,9 % partos por cesárea. El 41 % referían una ingesta disminuida superior al 50% de lo habitual. El 6 % de los casos mostraba un peso inferior al p3. Fiebre superior a 38°C grados en el 32,7% de los pacientes. Refirieron pausas de apnea el 4,8% de los ingresos. Solo el 2,4 % mostraron apneas previas y también durante la estancia y el 1,2 % solo apneas durante la estancia. El 16,2% presentó datos de sobreinfección bacteriana en las primeras 48 horas de estancia.

La distribución de los casos previstos frente a la positividad según el punto de corte del modelo NB estimado en los capítulos precedentes se muestra en la tabla tetracórica 15.2.1. Los valores de validez de la predicción NB se encuentran en la tabla 15.2.2.

Asimismo, la distribución de los casos previstos frente a la positividad según el punto de corte del modelo de regresión logística estimado en los capítulos precedentes se muestra en la tabla tetracórica 15.2.3. Los valores de validez de la predicción de la regresión logística se encuentran en la tabla 15.2.4. La representación ROC de las estimaciones probabilistas frente a la necesidad de UCIP para VM se muestra en la figura 15.2.1.

**Tabla 15.2.1.** Distribución de los casos de UCIP para VM en bronquiolitis aguda según el resultado de la predicción del modelo NB.

	UCIP	No UCIP	
Positivo	13	11	24
Negativo	3	140	143
	16	151	167

**Tabla 15.2.2.** Validez calculada de la estimación de necesidad de UCIP para VM por NB en BA.

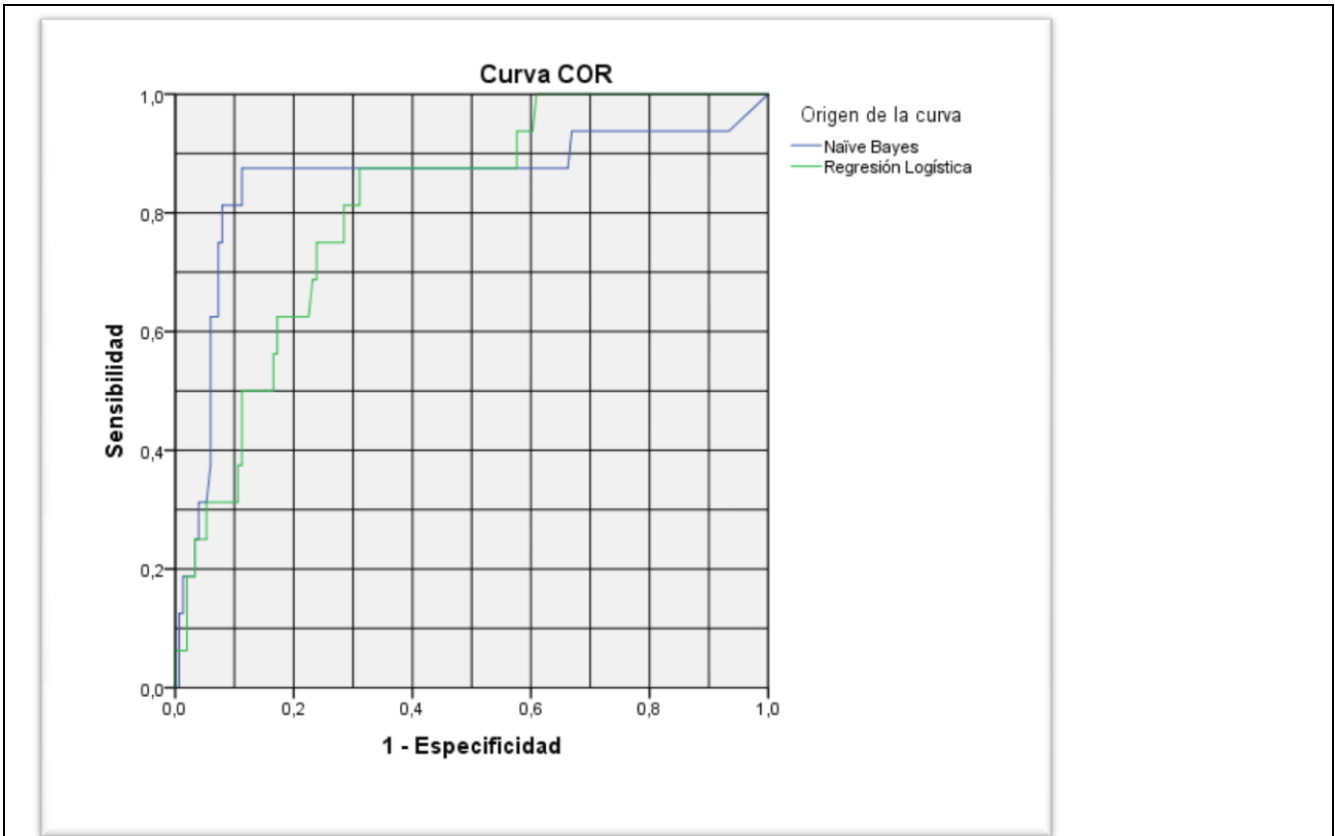
Parámetro	Cálculo	IC 95% Inferior-Superior	Método
Sensibilidad	81.25%	(56.99 - 93.41)	Puntos de Wilson
Especificidad	92.72%	(87.43 - 95.88)	Puntos de Wilson
Valor Predictivo Positivo	54.17%	(35.07 - 72.11)	Puntos de Wilson
Valor Predictivo Negativo	97.9%	(94.01 - 99.28)	Puntos de Wilson
Precisión de Diagnóstico	91.62%	(86.42 - 94.94)	Puntos de Wilson
Razón de verosimilitud de Prueba Positiva	11.15	(9.014 - 13.8)	
Razón de verosimilitud de Prueba Negativa	0.2022	(0.1051 - 0.3891)	
Kappa de Cohen's (sin promediar)	0.6045	(0.4568 - 0.7523)	

**Tabla 15.2.3.** Distribución de los casos de UCIP para VM en bronquiolitis aguda según el resultado de la predicción del modelo de regresión logística.

	UCIP	No UCIP	
Positivo	12	40	52
Negativo	4	111	115
	16	151	167

**Tabla 15.2.4.** Validez calculada de la estimación de necesidad de UCIP para VM por regresión logística en BA.

Parámetro	Cálculo	IC 95% Inferior-Superior	Método
Sensibilidad	75%	(50.5 - 89.82)	Puntos de Wilson
Especificidad	73.51%	(65.95 - 79.9)	Puntos de Wilson
Valor Predictivo Positivo	23.08%	(13.72 - 36.13)	Puntos de Wilson
Valor Predictivo Negativo	96.52%	(91.4 - 98.64)	Puntos de Wilson
Precisión de Diagnóstico	73.65%	(66.49 - 79.75)	Puntos de Wilson
Razón de verosimilitud de Prueba Positiva	2.831	(2.553 - 3.14)	
Razón de verosimilitud de Prueba Negativa	0.3401	(0.207 - 0.5587)	
Kappa de Cohen's (sin promediar)	0.2418	(0.1229 - 0.3608)	



**Área bajo la curva**

Modelo	Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Naive Bayes	,852	,066	,000	,722	,983
Regresión Logística	,810	,049	,000	,714	,906

**Figura 15.2.1** Representación de la probabilidad estimada de necesidad de ingreso en UCIP para VM mediante los modelos Naive Bayes y regresión logística frente a los ingresos reales en UCIP durante su estancia en pacientes ingresados por bronquiolitis aguda.



### 15.3 Discusión de los modelos Naïve Bayes selectivo

El comportamiento predictivo práctico del modelo NB selectivo de clasificación de los lactantes con BA según la probabilidad de apneas y de la necesidad e VM en UCIP durante su estancia fue similar al resultado teórico del modelo diseñado en los apartados 13 y 14, en cuanto a la configuración de la curva COR. La representación gráfica de su capacidad de discriminación fue muy parecida a la del diseño del modelo (figuras 10.1 y 11.1) aunque al ser menor el tamaño de la muestra, los intervalos de confianza son más amplios, pero la tendencia de la curva es semejante.

La utilidad del modelo NB selectivo compite con técnicas sofisticadas de clasificación con una enorme eficacia como demuestran estudios centrados precisamente en la evaluación de datos médicos[57], mostrándose como el más eficaz seguido de la regresión logística[61] siendo también superior a los árboles de decisión[109]. El comportamiento del modelo NB selectivo contrastado en el presente estudio ofrece resultados superiores al modelo de regresión logística tanto en los parámetros de validez como en el ABC calculada. El porqué de su capacidad de predicción ha sido estudiada en distintos ámbitos[56,58] y también en el ámbito de la medicina refutando las críticas sobre la asunción ciega de la independencia condicional tal y como se recoge en una extensa revisión del tema[55]. Sin entrar en análisis matemáticos profundos que no son el propósito de la tesis, el modelo NB selectivo parece funcionar a menudo sorprendentemente bien. Hay razones sólidas para ello: su simplicidad intrínseca significa una baja varianza en sus estimaciones de probabilidad. Aunque éstas típicamente tendrán sesgo, esto puede no importar en situaciones de clasificación mientras se mantenga el orden de asignación de la probabilidad, que permanece muy ajustado a la realidad.

En nuestro caso, las variables han sufrido un proceso de selección que tiende a reducir sus interdependencias. El procedimiento de selección de variables para confeccionar un modelo NB selectivo propuesto por otros autores, está basado en el clásico algoritmo C4.5 de árboles de decisión[110], donde también se demuestra su potencia de clasificación sobre NB completo y sobre el NB aumentado. En nuestro modelo las variables seleccionadas son factores independientes de riesgo de un modelo de regresión logística

por lo que en cierta manera se acercan al paradigma fundamental del procedimiento NB al reducir el número de interdependencias de variables que pudieran introducir “ruido” al predictor[22]. En nuestro trabajo la selección de variables por este procedimiento ha mostrado su superioridad sobre el modelo NB completo. Ofrece la ventaja de un aprendizaje sobre un menor número de variables y por consiguiente un menor tiempo de procesamiento. El procedimiento NB selectivo ofrece además la alternativa de inferencia a pesar de la ausencia de alguno de los datos de variables, hecho imposible en los modelos de regresión logística. Las variables ausentes pueden simplemente ignorarse y el modelo sigue ofreciendo un orden de clasificación ajustado a los datos disponibles. También pueden calcularse los datos ausentes de una manera probabilista ampliando la red con nodos adicionales sobre estas variables.

Los patrones de afectación estudiados en nuestra serie de lactantes con BA permiten aproximarse a la probabilidad de ambos eventos (apneas o evolución grave en nuestro caso) con una razonable sensibilidad y especificidad. No obstante, existe un porcentaje de casos que escapa del patrón detectado por el modelo probabilista y aunque es una estimación de ayuda deben existir más factores que influyen en la aparición de apneas y en la evolución grave de la BA. Es muy posible que el modelo se pueda afinar incorporando nuevos nodos de evidencia conforme se vayan describiendo en los avances del conocimiento. El modelo bayesiano ofrece en este sentido la ventaja, sobre otros procedimientos multivariantes, su versatilidad a la hora de incorporar las evidencias que puedan establecerse mediante nodos adicionales.

Dentro de las fortalezas de la investigación destacamos el estudio de una amplia muestra en un espacio-tiempo concreto con la actualización de los factores de riesgo de aparición de apneas y de evolución grave en la BA. Aunque muchos autores han descrito los diversos factores de riesgo para estas dos complicaciones de la BA, en la presente investigación estos factores de riesgo se han integrado en un modelo probabilístico de redes bayesianas que no hemos encontrado descrito hasta la fecha. Los modelos bayesianos están demostrando su potencia en distintas áreas de la ciencia, incluida la medicina, como ha sido discutido previamente.

Entre las debilidades del trabajo se encuentra el hecho de que la primera fase del estudio ha recaído en datos retrospectivos con las limitaciones que ello siempre conlleva. Es seguro que un estudio prospectivo multicéntrico con el mismo diseño puede afinar la capacidad del modelo, aunque llevaría mucho más tiempo de realización.

Como líneas de investigación futuras en la materia, aparte de avanzar en el conocimiento de los factores de riesgo, está la posibilidad de transformar el modelo NB selectivo en una red causal integrada, donde interactúen ambos modelos NB diseñados en esta investigación. Además, la posibilidad de recoger los datos de una manera prospectiva y multicéntrica para la elaboración de la red probabilista mejoraría el rendimiento de sus resultados.

Por último, es posible avanzar en la realización de un diagrama de influencia para la decisión de la necesidad de tratar los episodios de apnea o de anticiparse a la claudicación respiratoria en una BA, en base al beneficio esperado con nuestra intervención anticipada.





## 16. Conclusiones

1. El modelo de predicción Naïve Bayes de la selección de factores de riesgo independiente de apneas, ofrece resultados semejantes o superiores a la regresión logística binomial y es un método de utilidad fácil e intuitivo para la predicción de apneas en lactantes con BA.
2. El modelo de predicción Naïve Bayes con los factores de riesgo seleccionados, ofrece resultados superiores a la regresión logística y suponen una posibilidad útil de clasificación de los lactantes con BA por VRS con mayor riesgo de evolución grave e ingreso en UCIP para VM.
3. El inicio de la epidemia de la bronquiolitis mostró una variabilidad de hasta 4 semanas en nuestro medio oscilando entre la 4ª semana de septiembre a la 3 semana de octubre.
4. La incidencia de ingresos está en torno al 2,3% de la población susceptible. La edad de los pacientes desciende a 2,4 meses, aunque con una proporción similar de ingresos en UCIP de un 8,5% respecto a estudios previos de nuestro entorno.
5. Los factores de riesgo independiente asociados a una estancia hospitalaria más prolongada fueron: bajo peso al nacimiento, edad menor de un mes, apneas previas al ingreso, ingesta inferior al 50% y la sobreinfección bacteriana grave, donde la infección respiratoria superó la prevalencia de ITU grave.
6. La incidencia de apnea durante el ingreso se registró en el 4,4 % de los casos de BA por temporada.
7. Los factores de riesgo independiente incluidos en nuestro modelo de predicción de apneas durante el ingreso en la BA fueron la edad postmenstrual  $\leq 43$  semanas, el parto por cesárea, la fiebre, el bajo peso durante el episodio, la observación previa de apneas por los cuidadores y la infección bacteriana grave.
8. La incidencia de admisión en UCIP para VM fue del 8,1% de los ingresos hospitalarios por BA en lactantes previamente sanos menores de 6 meses por temporada.
9. Los factores de riesgo independiente incluidos en nuestro modelo de predicción de evolución grave en la BA fueron: sexo varón, menor peso al nacimiento, menor edad

postmenstrual, peso al ingreso  $< p3$ , ingesta  $< 50\%$  al ingreso, mayor gravedad por escala ESBA, la observación previa de apneas por los cuidadores, sobreinfección bacteriana y nacimiento en periodo de riesgo.

10. Existe una relación entre la cifra de linfocitos circulantes inferior a 3.700/ml y una peor evolución, en lactantes menores de 12 meses previamente sanos y edad gestacional  $> 32$  semanas con BA por el VRS.

## 17. Bibliografía

- [1] Soriano Hieronymo. De la destilacion y tos. In: Angelo T, editor. *Methodo y orden curar las enfermedades los niños*, Çaragoça: 1600, p. 31–8.
- [2] Soriano G. De la curación de las dificultades de alentar, dicha de los Griegos disnea. In: Gascon D, editor. *Methodo y orden curar las enfermedades los niños*. 1ª, Zaragoza: Hospital Real y General Nuestra Señora de Gracia; 1690, p. 33–5.
- [3] Hervás D, Reina J, Yañez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1975–81. doi:10.1007/s10096-011-1529-y.
- [4] Simó Nebot M, Claret Teruel G, Luaces Cubells C, Estrada Sabadell MDD, Pou Fernández J. Guía de práctica clínica sobre la bronquiolitis aguda: recomendaciones para la práctica clínica. *An Pediatr* 2010;73:208.e1-208.e10. doi:10.1016/j.anpedi.2010.04.015.
- [5] Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Úbeda-Sansano I, Alemán-Sánchez S, Pérez-Vilar S, Puig-Barberà J, et al. Population-based Analysis of Bronchiolitis Epidemiology in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:275–80. doi:10.1097/INF.0000000000000993.
- [6] Moreno-Perez D, Calvo C. Epidemiological and clinical data of hospitalizations associated with respiratory syncytial virus infection in children under 5 years of age in Spain: FIVE multicenter study. *Influenza Other Respi Viruses* 2014;8:209–16. doi:10.1111/irv.12224.
- [7] Wang EEL, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126:212–9. doi:10.1016/S0022-3476(95)70547-3.
- [8] Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, Macias CG, Fisher ES, Barcega B, et al.

- Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics* 2013;132:e1194-201. doi:10.1542/peds.2013-1501.
- [9] Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, Sullivan AF, Forgey TF, Clark S, et al. Prospective Multicenter Study of Children With Bronchiolitis Requiring Mechanical Ventilation. *Pediatrics* 2012;130:e492-500. doi:10.1542/peds.2012-0444.
- [10] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski a. M, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:e1474-502. doi:10.1542/peds.2014-2742.
- [11] Sumner A, Coyle D, Mitton C, Johnson DW, Patel H, Klassen TP, et al. Cost-effectiveness of epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 2010;126:623-31. doi:10.1542/peds.2009-3663.
- [12] Johnson LW, Robles J, Hudgins A, Osburn S, Martin D, Thompson A. Management of Bronchiolitis in the Emergency Department: Impact of Evidence-Based Guidelines? *Pediatrics* 2013;131:S103-9. doi:10.1542/peds.2012-1427m.
- [13] Blanken MO, Koffijberg H, Nibbelke EE, Rovers MM, Bont L. Prospective validation of a prognostic model for respiratory syncytial virus bronchiolitis in late preterm infants: a multicenter birth cohort study. *PLoS One* 2013;8:e59161. doi:10.1371/journal.pone.0059161.
- [14] Ricart S, Marcos MA, Sarda M, Anton A, Muñoz-Almagro C, Pumarola T, et al. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:456-63. doi:10.1002/ppul.22633.
- [15] Simoes EA., Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP study. *Respir Res* 2008;9:78. doi:10.1186/1465-9921-9-78.
- [16] Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying Hospitalized Infants Who Have Bronchiolitis and Are at High Risk for Apnea. *Ann Emerg Med* 2006;48:441-7.

doi:10.1016/j.annemergmed.2006.03.021.

- [17] Sommer C, Resch B, Simões EAF. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *Open Microbiol J* 2011;5:144-54.
- [18] Salvador García C, Moreno Docón A, Piñero J, Alfayate Miguélez S, Iborra Bendicho M. Etiología de bronquiolitis en niños hospitalizados en el sureste de España. *An Pediatr* 2012;77:386-90.
- [19] López Guinea A, Casado Flores J, Martín Sobrino M<sup>a</sup>A., Espínola Docio B, de la Calle Cabrera T, Serrano A, et al. Bronquiolitis grave. Epidemiología y evolución de 284 pacientes. *An Pediatr* 2007;67:116-22. doi:10.1016/S1695-4033(07)70571-4.
- [20] Ramos Fernández JM, Cordón Martínez a., Galindo Zavala R, Urda Cardona a. Validación de una escala clínica de severidad de la bronquiolitis aguda. *An Pediatr* 2014;81:3-8. doi:10.1016/j.anpedi.2013.06.020.
- [21] Sucar L. Introduction to Bayesian Networks and Influence Diagrams. *Decis Theory Model Appl Artif Intell Concepts Solut* 2012:9-32.
- [22] Al-Aidaros KM, Bakar AA, Othman Z. Medical data classification with Naïve Bayes approach. *Inf Technol J* 2012;11:1166-74. doi:10.3923/itj.2012.1166.1174.
- [23] Díez FJ. Modelos Gráficos Probabilistas. UNED 2014.  
<http://www.ia.uned.es/~fjdíez/libros/intro-mgp.pdf> (accessed June 4, 2014).
- [24] Gopalakrishnan V, Lustgarten JL, Visweswaran S, Cooper GF. Bayesian rule learning for biomedical data mining. *Bioinformatics* 2010;26:668-75.  
doi:10.1093/bioinformatics/btq005.
- [25] Pearl J. Fusion, propagation, and structuring in belief networks. *Artif Intell* 1986;29:241-88. doi:10.1016/0004-3702(86)90072-X.
- [26] Javier F, Vegas D. Teoría probabilista de la decisión en medicina. *Intel Artif* 2008:1-74.
- [27] J. A. Gámez y J. M. Puerta, editor. *Sistemas Expertos Probabilísticos*. Sist. Expert.

- Probabilísticos. Universida, Cuenca: Universidad de Castilla la Mancha; 1998, p. 239–63.
- [28] Galán SF, Aguado F, Javier Díez F, Mira J. NasoNet, Joining Bayesian Networks and Time to Model Nasopharyngeal Cancer Spread. *Lect Notes Artif Intell* 2001:207–16.
- [29] Leal SDP, Gerardo L, Ortiz D. El clasificador Naïve Bayes en la extracción de conocimiento de bases de datos. *Ingenierias* 2005;VIII:24–33.
- [30] Blanco R, Inza I, Merino M, Quiroga J, Larrañaga P. Feature selection in Bayesian classifiers for the prognosis of survival of cirrhotic patients treated with TIPS. *J Biomed Inform* 2005;38:376–88. doi:10.1016/j.jbi.2005.05.004.
- [31] Waleska Simões P, Mazzuchello LL, Toniazzo De Abreu LL, Garcia D, Dos Passos MG, Venson R, et al. A Comparative Study of Bayes Net, Naïve Bayes and Averaged One-Dependence Estimators for Osteoporosis Analysis. *Stud. Health Technol. Inform.*, vol. 216, 2015, p. 1075. doi:10.3233/978-1-61499-564-7-1075.
- [32] Eric A. F. Simões. Respiratory Syncytial Virus: Virology, clinical, characteristics of RSV disease and epidemiology. *Adv Stud Pharm* 2010;7:93–100.
- [33] Openshaw PJ, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:541–55. doi:10.1128/CMR.18.3.541.
- [34] Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr* 2003;143:s150–6. doi:10.1067/S0022-3476(03)00513-4.
- [35] Durbin JE, Johnson TR, Durbin RK, Mertz SE, Morotti RA, Peebles RS GB. Virus Pathogenesis The Role of IFN in Respiratory Syncytial The Role of IFN in Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *J Immunol Ref* 2002;168:2944–52. doi:10.4049/jimmunol.168.6.2944.
- [36] Aberle JH, Aberle SW, Dworzak MN, Mandl CW, Rebhandl W, Vollnhofer G, et al. Reduced Interferon-gamma Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells of

Infants with Severe Respiratory Syncytial Virus Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1263–8.

- [37] Aberle J, Aberle JH, Aberle SW, Rebhandl W, Pracher E, Kundi M, et al. Decreased interferon-gamma response in respiratory syncytial virus compared to other respiratory viral infections in infants. *Clin Exp Immunol* 2004;137:146–50. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02504.x.
- [38] Mejias A, Hall MW, Ramilo O. Immune monitoring of children with respiratory syncytial virus infection. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:393–5. doi:10.1586/eci.13.20.
- [39] Mejias A, Dimo B, Suarez NM, Garcia C, Suarez-Arrabal MC, Jartti T, et al. Whole Blood Gene Expression Profiles to Assess Pathogenesis and Disease Severity in Infants with Respiratory Syncytial Virus Infection. *PLoS Med* 2013;10. doi:10.1371/journal.pmed.1001549.
- [40] Sande CJ, Cane PA, Nokes DJ. The association between age and the development of respiratory syncytial virus neutralising antibody responses following natural infection in infants. *Vaccine* 2014;32:4726–9. doi:10.1016/j.vaccine.2014.05.038.
- [41] Roca A, Abacassamo F, Loscertales MP, Quintó L, Gómez-Olivé X, Fenwick F, et al. Prevalence of respiratory syncytial virus IgG antibodies in infants living in a rural area of Mozambique. *J Med Virol* 2002;67:616–23. doi:10.1002/jmv.10148.
- [42] Lloyd PC, May L, Hoffman D, Riegelman R, Simonsen L. The effect of birth month on the risk of respiratory syncytial virus hospitalization in the first year of life in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:e135–40. doi:10.1097/INF.0000000000000250.
- [43] Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, Meakins T, Aaby P, Simoes EAF. Seasonal Variation of Maternally Derived Respiratory Syncytial Virus Antibodies and Association with Infant Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus. *J Pediatr* 2009;154:296–9. doi:10.1016/j.jpeds.2008.07.053.

- [44] Anderson LJ, Dormitzer PR, Nokes DJ, Rappuoli R, Roca A, Graham BS. Strategic priorities for respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development. *Vaccine* 2013;31. doi:10.1016/j.vaccine.2012.11.106.
- [45] Piedra PA, Jewell AM, Cron SG, Atmar RL, Paul Glezen W. Correlates of immunity to respiratory syncytial virus (RSV) associated-hospitalization: Establishment of minimum protective threshold levels of serum neutralizing antibodies. *Vaccine* 2003;21:3479-82. doi:10.1016/S0264-410X(03)00355-4.
- [46] Ochola R, Sande C, Fegan G, Scott PD, Medley GF, Cane PA, et al. The level and duration of RSV-specific maternal IgG in infants in Kilifi Kenya. *PLoS One* 2009;4:4-9. doi:10.1371/journal.pone.0008088.
- [47] Piedra PA, Munoz FM. The significance of transplacental antibody against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 2014;210:1526-8. doi:10.1093/infdis/jiu323.
- [48] Chu HY, Steinhoff MC, Margaret A, Zaman K, Roy E, Langdon G, et al. Respiratory Syncytial Virus Transplacental Antibody Transfer and Kinetics in Mother-Infant Pairs in Bangladesh. *J Infect Dis* 2014;210:1582-9. doi:10.1093/infdis/jiu316.
- [49] McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child* 1983;137:11-3.
- [50] Committee on Fetus and Newborns. American Academy of Pediatrics. Apnea, Sudden Infant Death Syndrome, and Home Monitoring. *Pediatrics* 2003;111:914-7.
- [51] Gregson D, Lloyd T, Buchan S CD. Comparison of the RSV respi-strip with direct fluorescent-antigen detection for diagnosis of respiratory syncytial virus infection in pediatric patients. *J Clin Microbiol* 2005;5782-3.
- [52] Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HKF. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax* 2006;61:611-5. doi:10.1136/thx.2005.048397.
- [53] Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004;113:1728-34. doi:10.1542/peds.113.6.1728.



- [54] Cebey-López M, Herberg J, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martínón-Torres N, Salas A, et al. Does Viral Co-Infection Influence the Severity of Acute Respiratory Infection in Children? *PLoS One* 2016;11:e0152481. doi:10.1371/journal.pone.0152481.
- [55] Hand' DJ, Yu2 K. Idiot's Bayes-Not So Stupid After All? *Int Stat Rev* 2001;69:385-98.
- [56] Gammerman A TA. Bayesian diagnostic probabilities without assuming independence of symptoms. *Methods Inf Med* 1991;1:15-22.
- [57] Erandi Barrientos Martínez R, Cruz Ramírez N, Gabriel Acosta Mesa H, Rabatte Suárez I, Pavón León P, del Carmen Gogeoascoechea Trejo M, et al. Evaluación del Potencial de Redes Bayesianas en la Clasificación en Datos Médicos Evaluation of the Potential of Bayesian Networks on the Classification of Medical Data. *Rev Med UV* 2008;8:33-7.
- [58] Domingos P, Pazzani M. On the Optimality of the Simple Bayesian Classifier under Zero-One Loss. *Mach Learn* 1997;29:103-30.
- [59] Bermejo I, Oliva J, Díez FJ, Arias M. Interactive learning of Bayesian Networks using OpenMarkov. *Sixth Eur. Work. Probabilistic Graph. Model.*, 2012, p. 27-34.
- [60] Ierache JS, Cervino C. Modelado de Sistema Experto para Triage en Servicios de Urgencias Médicas. *XIII Congr. Argentino Ciencias la Comput.*, 2007, p. 1734-43.
- [61] Al-Aidaros K, Bakar A, Othman Z. Medical Data Classification with Naïve Bayes Approach. *Inf Technol J* 2012:1166-1174.
- [62] Caroline A, Hall B, Geoffrey A. Respiratory Syncytial Virus - Associated Hospitalizations Among Children Less Than 24 Months of Age. *Pediatrics* 2013;132:e341-8. doi:10.1542/peds.2013-0303.
- [63] Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DFM, Mansbach JM, Camargo C a. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics* 2013;132:28-36. doi:10.1542/peds.2012-3877.
- [64] Hervás D, Reina J, Yanez A, Del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: Differences between RSV and non-

- RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1975–81.  
doi:10.1007/s10096-011-1529-y.
- [65] Ingelfinger JR, Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016;374:62–72. doi:10.1056/NEJMra1413456.
- [66] Mansbach JM, Piedra P a, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length-of-stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:700–6.  
doi:10.1001/archpediatrics.2011.1669.
- [67] Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr* 2014;40:65. doi:10.1186/1824-7288-40-65.
- [68] National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. [Http://WwwNiceOrgUk/Guidance/Ng9](http://www.nice.org.uk/Guidance/NG9) 2015:1–301.
- [69] Salvador García C, Moreno Docón A, Piñero JA, Alfayate Miguelez S, Iborra Bendicho MA. Etiología de bronquiolitis en niños hospitalizados en el sureste de España. *An Pediatr* 2012;77:386–90. doi:10.1016/j.anpedi.2011.09.021.
- [70] Che D, Nicolau J, Bergounioux J, Perez T, Bitar D. Bronchiolite aiguë du nourrisson en France: Bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. *Arch Pediatr* 2012;19:700–6. doi:10.1016/j.arcped.2012.04.015.
- [71] Tsolia MN, Kafetzis D, Danelatou K, Astra H, Kallergi K, Spyridis P, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. *Eur J Epidemiol* 2003;18:55–61. doi:10.1023/A:1022556215190.
- [72] Flores P, Rebelo-De-Andrade H, Gonçalves P, Guiomar R, Carvalho C, Sousa EN, et al. Bronchiolitis Caused by Respiratory Syncytial Virus in an Area of Portugal: Epidemiology, Clinical Features, and Risk Factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:39–45. doi:10.1007/s10096-003-1040-1.

- [73] Serfling RE. Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths. *Public Health Rep* 1963;78:494–506.
- [74] Gil-Prieto R, Gonzalez-Escalada A, Marín-García P, Gallardo-Pino C, Gil-de-Miguel A. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children up to 5 Years of Age in Spain: Epidemiology and Comorbidities: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e831. doi:10.1097/MD0831.
- [75] Halasa N, Williams J, Faouri S, Shehabi A, Vermund SH, Wang L, et al. Natural history and epidemiology of respiratory syncytial virus infection in the Middle East: Hospital surveillance for children under age two in Jordan. *Vaccine* 2015;33:6479–87. doi:10.1016/j.vaccine.2015.08.048.
- [76] Green CA, Yeates D, Goldacre A, Sande C, Parslow RC, McShane P, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child* 2015:1–7. doi:10.1136/archdischild-2015-308723.
- [77] Ochoa Sangrador C, González de Dios J. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (II): epidemiología de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr* 2010;72:222–48. doi:10.1016/j.anpedi.2009.11.019.
- [78] Piñero Fernández JA, Alfayate Migueléz S, Menasalvas Ruiz A, Salvador García C, Moreno Docón A, Sánchez-Solís De Querol M. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de lactantes hospitalizados por bronquiolitis. *An Pediatr* 2012;77:391–6. doi:10.1016/j.anpedi.2012.05.007.
- [79] Cilla G, Sarasua A, Montes M, Arostegui N, Vicente D, Pérez-Yarza E, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. *Epidemiol Infect* 2006;134:506–13. doi:10.1017/S0950268805005571.
- [80] Ohuma EO, Okiro EA, Ochola R, Sande CJ, Cane PA, Medley GF, et al. The natural history of respiratory syncytial virus in a birth cohort: The influence of age and previous infection on reinfection and disease. *Am J Epidemiol* 2012;176:794–802.

doi:10.1093/aje/kws257.

- [81] Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543-6.
- [82] Andalucía EN, Mateos-vílchez PM, Aranda-regules JM, Díaz-alonso G, Mesa-cruz P, Gil-barcelona B, et al. Smoking Prevalence and Associated Factors During Pregnancy in Andalucía. *Rev Esp Salud Publica* 2014;88:369-81.
- [83] González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Consensus conference on acute bronchiolitis (I): methodology and recommendations. *An Pediatr (Barc)* 2010;72:221.e1-e221.e33.
- [84] Von S, Beggs S, Wong ZH, Ogden KJ, Walters JAE. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis - The Cochrane Library - High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis - The Cochrane Library - 2014:16-7.  
doi:10.1002/14651858.CD009609.pub2.
- [85] Ralston S, Hill V. Incidence of Apnea in Infants Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: A Systematic Review. *J Pediatr* 2009;155:728-33.  
doi:10.1016/j.jpeds.2009.04.063.
- [86] Sabogal C, Auais A, Napchan G, Mager E, Zhou BG, Suguihara C et al. Effect of respiratory syncytial virus on apnea in weanling rats. *Pediatr Res* 2005;57:819-25.
- [87] Lindgren C, Lin J, Graham BS, Gray ME, Parker RA, Sundell HW. Respiratory syncytial virus infection enhances the response to laryngeal chemostimulation and inhibits arousal from sleep in young lambs. *Acta Paediatr* 1996;85:789-97.  
doi:10.1111/j.1651-2227.1996.tb14153.x.
- [88] Lindgren C, Grögaard J. Reflex apnoea response and inflammatory mediators in infants with respiratory tract infection. *Acta Paediatr* 1996;85:798-803.  
doi:10.1111/j.1651-2227.1996.tb14154.x.
- [89] Jonathan M. Mansbach, MD; Pedro A. Piedra, MD; Stephen J. Teach, MD, MPH; Ashley F. Sullivan, MS, MPH; Tate Forgey, MS; Sunday Clark, MPH, ScD; Janice A.

- Espinola, MPH; Carlos A. Camargo Jr, MD D. Prospective Multicenter Study of Viral Etiology and Hospital Length of Stay in Children With Severe Bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:700–6.
- [90] Schiller O, Levy I, Pollak U, Kadmon G, Nahum E, Schonfeld T. Central apnoeas in infants with bronchiolitis admitted to the paediatric intensive care unit. *Acta Paediatr* 2011;100:216–9. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.02004.x.
- [91] Arms JL, Ortega H, Reid S. Chronological and clinical characteristics of apnea associated with respiratory syncytial virus infection: a retrospective case series. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:953–8. doi:0009922808320699 [pii]\r10.1177/0009922808320699 [doi].
- [92] Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KF, Rothbarth PH, Ott A, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr* 1998;157:331–5. doi:DOI 10.1007/s004310050822.
- [93] Ricart S, Rovira N, Garcia-Garcia JJ, Pumarola T, Pons M, Muñoz-Almagro C, et al. Frequency of apnea and respiratory viruses in infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:988–90. doi:10.1097/INF.0000000000000365.
- [94] Lynch S V. The Lung Microbiome and Airway Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:5–8. doi:10.1513/AnnalsATS.201605-356AW.
- [95] Krause R, Moissl-Eichinger C, Halwachs B, Gorkiewicz G, Berg G, Valentin T, et al. Mycobioime in the Lower Respiratory Tract - a Clinical Perspective. *Front Microbiol* 2016;7:2169. doi:10.3389/FMICB.2016.02169.
- [96] Baumert M, Fiala M, Walencka Z, Paprotny M, Sypniewska K. Cesarean delivery and respiratory distress in late preterm and term infants. *Cent Eur J Med* 2012;7:230–4. doi:10.2478/s11536-011-0139-5.
- [97] Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis* 1996;175:814–20.
- [98] Wright PF, Gruber WC, Peters M, Reed G, Zhu Y, Robinson F, et al. Illness severity,

viral shedding, and antibody responses in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 2002;185:1011–8. doi:10.1086/339822.

- [99] Cheung CR, Smith H, Thurland K, Duncan H, Semple MG. Population variation in admission rates and duration of inpatient stay for bronchiolitis in England. *Arch Dis Child* 2013;98:57–9. doi:10.1136/archdischild-2012-302277.
- [100] Damore D, Mansbach JM, Clark S, Ramundo M, Camargo CA. Prospective multicenter bronchiolitis study: Predicting intensive care unit admissions. *Acad Emerg Med* 2008;15:887–94. doi:10.1111/j.1553-2712.2008.00245.x.
- [101] Leung TF, Lam DSY, Miu TY, Hon KL, Chau CSK, Ku SW, et al. Epidemiology and risk factors for severe respiratory syncytial virus infections requiring pediatric intensive care admission in Hong Kong children. *Infection* 2014;42:343–50. doi:10.1007/s15010-013-0557-1.
- [102] Doucette A, Jiang X, Fryzek J, Coalson J, McLaurin K, Ambrose CS, et al. Trends in Respiratory Syncytial Virus and Bronchiolitis Hospitalization Rates in High- Risk Infants in a United States Nationally Representative Database , 1997 – 2012. *PLoS One* 2016;1–15. doi:10.1371/journal.pone.0152208.
- [103] Connors TJ, Ravindranath TM, Bickham KL, Gordon CL, Zhang F, Levin B, et al. Airway CD8<sup>+</sup> T Cells Are Associated with Lung Injury during Infant Viral Respiratory Tract Infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54:822–30. doi:10.1165/rcmb.2015-0297OC.
- [104] Romero Martínez AI, Hernanz Lobo A, González Martínez F, Toledo del Castillo B, Pérez Moreno J, Rodríguez Fernández R. Factores de predicción de la gravedad de la bronquiolitis por VRS. 64 Congr. la Asoc. Española Padiatría. Libr. ponencias y Comun. Comun. orales, Valencia: 2016, p. 90.
- [105] Thome JJC, Bickham KL, Ohmura Y, Kubota M, Matsuoka N, Gordon C, et al. Early-life compartmentalization of human T cell differentiation and regulatory function in mucosal and lymphoid tissues. *Nat Med* 2016;22:72–7. doi:10.1038/nm.4008.

- [106] Roe MFE, Bloxham DM, White DK, Ross-Russell RI, Tasker RTC, O'Donnell DR. Lymphocyte apoptosis in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Immunol* 2004;137:139-45. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02512.x.
- [107] Casella G, Girón FJ, Martínez ML, Moreno E. Consistency of Bayesian procedures for variable selection. *Ann Stat* 2009;37:1207-28. doi:10.1214/08-AOS606.
- [108] Erandi R, Martínez B, Ramírez NC, Gabriel H, Mesa A, Rabatte I, et al. Evaluation of the Potential of Bayesian Networks on the Classification of Medical Data. *Rev Med UV* 2008;8:33-7.
- [109] Kononenko I. Inductive and Bayesian Learning in Medical Diagnosis. *Appl Artif Intelligence an Int J* 1993;7:317-37. doi:10.1080/08839519308949993.
- [110] Ratanamahatana CA, Dimitrios G. Feature Selection for the Naïve Bayesian Classifier Using Decision Trees. *Appl Artificial Intell* 2003;17:475-87. doi:10.1080/08839510390219327.





## 18. Material complementario

### Página web de la tesis

El material complementario se ha depositado en la dirección web: [www.josemiguelramos.com](http://www.josemiguelramos.com). En el apartado “Tesis”: requiere usuario (tesis) y contraseña (tesisjm).

Se ha elaborado un listado de las publicaciones derivadas del presente trabajo de tesis. Sus versiones en formato *.pdf* han sido incluidas en la mencionada web.

Se puede descargar, asimismo, material informático para apoyo de su interpretación y evaluación de la utilidad de los modelos desarrollados.

### Publicaciones derivadas del presente trabajo de Tesis

1. Ramos Fernández JM, Cordón Martínez A, Galindo Zavala R, Urda Cardona A. [Validation of an acute bronchiolitis severity scale]. *An Pediatr (Barc)*. 2014 Jul;81(1):3-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.06.020. Epub 2013 Oct 6. Spanish. PubMed PMID: 24103250.
2. Ramos Fernández JM et al. Estudio de la sensibilidad y especificidad de la escala de severidad de la bronquiolitis aguda. *An Pediatr*. En prensa.
3. Ramos-Fernández JM, Pedrero-Segura E, Gutiérrez-Bedmar M, Delgado-Martín B, Cordón-Martínez AM, Moreno-Pérez D, Urda-Cardona A. [Epidemiology of patients hospitalised due to bronchiolitis in the south of Europe: Analysis of the epidemics, 2010-2015]. *An Pediatr (Barc)*. 2016 Nov 16. pii: S1695-4033(16)30274-0. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.10.002. [Epub ahead of print] Spanish. PubMed PMID: 27865727.
4. Ramos-Fernández JM, Moreno-Pérez D, Gutiérrez-Bedmar M, Hernández-Yuste A, Cordón-Martínez AM, Milano-Manso G, Urda-Cardona A. [Prediction of Severe

- Course in Infants with RSV Bronchiolitis under 6 Months. Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2017 Jan 19;91. pii: e201701006. Spanish. PubMed PMID: 28104904.
5. Ramos-Fernández JM, Moreno-Pérez D, Gutiérrez-Bedmar M, Ramírez-Álvarez M, Martínez García Y, Artacho-González L, Urda-Cardona A. Apneas en lactantes con bronquiolitis: incidencia y factores de riesgo para un modelo de predicción. *An Pediatr (Barc)*. 2017 May 4. pii: S1695-4033(17)30158-3. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.03.013. [Epub ahead of print] Spanish. PubMed PMID: 28479309.
  6. Ramos-Fernández JM, Moreno-Pérez D, Antúnez-Fernández C, Milano-Manso G, Cerdón-Martínez AM, Urda-Cardona A. [Lower lymphocyte response in severe cases of acute bronchiolitis due to respiratory syncytial virus]. *An Pediatr (Barc)*. 2017 Aug 14. pii: S1695-4033(17)30289-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.07.003. [Epub ahead of print] Spanish. PubMed PMID: 28818563.
  7. Ramos Fernández JM et al. The exposure of the pregnant woman to the RSV epidemic affects the severity of bronchiolitis. Pendiente de respuesta.
  8. Modelos Naïve Bayes para la previsión apnea y evolución grave en la bronquiolitis aguda. Pendiente redacción y decidir revista de perfil bioinformático o epidemiológico.

## Modelos de regresión logística

Se incluyen los modelos de regresión logística desarrollados en los apartados 10 y 11 de la tesis para su manejo y aplicación en hoja de cálculo Excel. Esta ejecuta la ecuación de regresión logística calculada, junto a la explicación del modo de introducir los datos para la inferencia.

Los archivos incluidos son

1. Modelo apneas
2. Modelo riesgo de UCIP

## Modelo gráfico Probabilístico

Versión libre actualizada del MGP OpenMarkov para ejecución de los dos modelos de predicción Naïve Bayes desarrollados. Se adjuntan los dos modelos de Naïve Bayes y se incluye instrucciones de manejo y ejemplos de uso.

Para su ejecución descargar OpenMarkov y ejecutarlo. No precisa instalación. Solo requiere java actualizado. Una vez iniciado el programa abrir el archivo previamente descargado de la red Naïve Bayes correspondiente.

Los archivos descargables son:

1. OpenMarkov
2. Tutorial OpenMarkov
3. Red Naïve Bayes riesgo apneas
4. Red Naïve Bayes riesgo de UCIP



*El presente trabajo concluyó en mayo de 2017 de Nuestro Señor.*

