

ORIGINAL

Apneas en lactantes con bronquiolitis: incidencia y factores de riesgo para un modelo de predicción



José Miguel Ramos-Fernández^{a,*}, David Moreno-Pérez^b, Mario Gutiérrez-Bedmar^c, María Ramírez-Álvarez^d, Yasmina Martínez García^d, Lourdes Artacho-González^d y Antonio Urda-Cardona^d

^a Sección de Lactantes, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Grupo de Investigación IBIMA, Hospital Materno-Infantil Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^b Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Grupo de Investigación IBIMA, Departamento de Pediatría y Farmacología, Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, Málaga, España

^c Departamento de Salud Pública y Psiquiatría, Facultad de Medicina Universidad de Málaga, Málaga, España

^d Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

Recibido el 31 de enero de 2017; aceptado el 20 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 4 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Bronquiolitis;
Apnea;
Lactantes;
Cesárea;
Modelo de regresión
logística

Resumen

Introducción: La presencia de apneas en la bronquiolitis aguda (BA) varía según las series entre el 1,2 y el 28,8%, y es una de sus complicaciones más temibles. Nuestro objetivo es conocer la incidencia de apneas en pacientes ingresados con diagnóstico de BA y definir sus factores de riesgo asociados para construir un modelo de predicción.

Pacientes y método: Estudio observacional retrospectivo de los últimos 5 años de pacientes ingresados en un hospital terciario con diagnóstico de BA según los criterios clásicos. Se recogieron la frecuencia de apneas y las variables clínicas relacionadas, para encontrar factores de riesgo en un modelo de regresión logística binaria para la predicción de apneas. Para evaluar el modelo se elaboró una curva ROC.

Resultados: De 1.197 casos, se registró apnea durante el ingreso en 53 (4,4%). Los factores de riesgo incluidos en la ecuación fueron: sexo femenino (OR 0,6; IC del 95%: 0,27-1,37), cesárea (OR: 3,44; IC del 95%: 1,5-7,7), edad posmenstrual \leq 43 semanas (OR: 6,62; IC del 95%: 2,38-18,7), fiebre (OR: 0,33; IC del 95%: 0,09-1,97), bajo peso al ingreso (OR: 3,06; IC del 95%: 1,23-7,67), apneas antes del ingreso observada por los cuidadores (OR: 5,93; IC del 95%: 2,64-13,3) y sobreinfección bacteriana grave (OR: 3,98; IC del 95%: 1,68-9,46). La sensibilidad y la especificidad óptima del modelo en la curva ROC fueron de 0,842 y 0,846, respectivamente ($p < 0,001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dr.jmramos@gmail.com (J.M. Ramos-Fernández).

Conclusiones: La incidencia de apneas durante el ingreso fue de 4,4 por cada 100 ingresos de BA y año. La ecuación del modelo de predicción estimado puede ser de ayuda al clínico para clasificar a los pacientes con mayor riesgo de apnea durante el ingreso en la BA.
© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Bronchiolitis;
Apnoea;
Infants;
Caesarean delivery;
Logistic regression
model

Apnoea in infants with bronchiolitis: Incidence and risk factors for a prediction model

Abstract

Introduction: The presence of apnoea in acute bronchiolitis (AB) varies between 1.2% and 28.8%, depending on the series, and is one of its most fearsome complications. The aim of this study is to determine the incidence of apnoea in hospitalised patients diagnosed with AB, and to define their associated risk factors in order to construct a prediction model.

Patients and method: A retrospective observational study of patients admitted to a tertiary hospital in the last 5 years with a diagnosis of AB, according to the classic criteria. Data was collected on the frequency of apnoea and related clinical variables to find risk factors in a binary logistic regression model for the prediction of apnoea. A ROC curve was developed with the model.

Results: Apnoea was recorded during the admission of 53 (4.4%) patients out of a total 1,197 cases found. The risk factors included in the equation were: Female (OR 0.6, 95% CI: 0.27-1.37), Caesarean delivery (OR: 3.44, 95% CI: 1.5-7.7), Postmenstrual age \leq 43 weeks (OR: 6.62, 95% CI: 2.38-18.7), Fever (OR: 0.33, 95% CI: 0.09-1.97), Low birth weight (OR: 5.93, 95% CI: 2.23-7.67), Apnoea observed by caregivers before admission (OR: 5.93, 95% CI: 2.64-13.3), and severe bacterial infection (OR: 3.98, 95% CI: 1.68-9.46). The optimal sensitivity and specificity of the model in the ROC curve was 0.842 and 0.846, respectively ($P < .001$).

Conclusions: The incidence of apnoea during admission was 4.4 per 100 admissions of AB and year. The estimated prediction model equation may be of help to the clinician in order to classify patients with increased risk of apnoea during admission due to AB.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

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 el 1,2% y el 28,8%¹⁻⁴, 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 GABA⁵ tras la infección y la estimulación de quimiorreceptores laríngeos^{6,7} 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 apneas¹ y no está claro qué papel representan en su desarrollo la demostrada frecuencia de coinfecciones descrita para la BA⁸.

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^{1,3,9}, mientras que el tabaquismo durante la gestación o la exposición ambiental al tabaco, el tiempo de evolución, la lactancia artificial, la menor ingesta o la gravedad según diversas escalas no muestran resultados homogéneos en las series publicadas^{1-3,10,11}. Son escasos los trabajos centrados específicamente en el estudio de la aparición de apneas en la BA¹² 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

Estudio analítico observacional retrospectivo de casos y controles anidados en una cohorte de pacientes ingresados con BA. Se incluyó en el estudio a los pacientes seguidos durante su estancia en un hospital de tercera referencia desde enero del 2010 hasta marzo del 2015 con diagnóstico clínico de BA según los criterios clásicos de McConnochie¹³. Se excluyó a 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 descritas¹⁴. 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 cardíaca.

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 s, o de menor duración si asocia disminuciones de la saturación y/o la frecuencia. Los pacientes con BA que presentaron 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 posmenstrual, gestación múltiple, cesárea, exposición gestacional y posnatal 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, grado hiporexia, bajo peso en percentil inferior a 3 según las gráficas de la Organización Mundial de la Salud, gravedad mediante escala previamente validada¹⁵ y sobreinfección bacteriana grave al ingreso sospechada sobre la base de criterios clínicos previamente descritos¹⁶⁻¹⁸, con proteína C reactiva > 70 mg/l o 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 (IC) 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 bivalente 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, paso a paso hasta el modelo final, las variables con una $p < 0,25$ en el análisis bivalente y también aquellas clínicamente posibles según estudios previos. Permanecieron en el modelo multivariante las variables con significación hasta

una $p < 0,25$, que no se comportaran como factores de confusión o modificadoras para el resto de variables. El resto se excluyó del modelo. Se consideró estadísticamente significativa cualquier $p < 0,05$. Con el modelo fabricado se construyó una curva teórica de sensibilidad/especificidad: característica operativa del receptor (ROC). 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 el 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 del 95%: 3,3-6,6%). Las variables cuantitativas se muestran en la [tabla 1](#). La distribución de las variables cualitativas junto con el 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 2](#).

El análisis multivariante de regresión logística respecto de la presencia de apneas (Y) durante el ingreso se muestra en la [tabla 3](#). Los factores de riesgo (X_i) incluidos en la ecuación fueron: 1) sexo femenino; 2) cesárea; 3) edad posmenstrual ≤ 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: $P(Y) = 1 / (1 + \exp(5,374 + 0,501X_1 - 1,237X_2 - 1,891X_3 + 1,148X_4 - 1,121X_5 - 1,781X_6 - 1,383X_7))$. La bondad de ajuste mediante prueba de Hosmer-Lemeshow alcanzó una $p = 0,907$. La curva ROC construida con la probabilidad del

Tabla 1 Características de las variables cuantitativas 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)	3.130	2.700	3.500
Semanas de gestación	38	37	40
Edad (meses decimales)	1,87	1,12	3,25
Edad posmenstrual (semanas)	46	43	52
Edad de la madre (años)	30	25	34
Estancia (días)	5	4	7

Tabla 2 Significación estadística de la presencia de apneas en la bronquiolitis aguda según variables epidemiológicas y clínicas (chi-cuadrado)

	Total % (n = 1.197)	Sin apnea % (n = 1.144)	Con apnea % (n = 53)	p
Edad (meses)				0,001
< 1	21,2	20,2	44,2	
1-3	50,0	50,1	46,2	
> 3	28,8	29,7	9,6	
Sexo				0,393
Varón	52,8	53,2	47,2	
Mujer	47,2	46,8	52,8	
Peso RN (g)				0,001
< 2-300	12,9	11,7	37,7	
2-300-3-100	36,2	35,9	41,5	
> 3-100	50,8	52,3	20,8	
Edad gestacional (semanas)				0,001
≥ 37	80,8	82,6	41,5	
32-36	15,8	14,5	45,3	
< 32	3,4	2,9	13,2	
Edad posmenstrual ≤ 43 semanas	24,8	22,8	66,0	0,001
Gestación múltiple	7,7	6,6	30,2	0,001
Cesárea	30,3	29,2	54,9	0,001
Lactancia materna	39,0	39,4	32,0	0,297
Tabaquismo gestacional	16,9	16,8	18,4	0,776
Exposición al humo tabáquico	37,0	36,9	38,8	0,787
Atopia familiar	22,2	22,6	14,0	0,152
Días de evolución				0,203
1.º día	53,2	52,8	61,6	
2.º día	21,6	21,4	26,5	
3.º día	13,3	13,7	6,1	
> 3.º día	11,9	12,1	6,1	
Fiebre > 38°C	37,8	38,8	17,0	0,001
Saturación < 92%	29,5	29,4	30,4	0,917
Ingesta < 50%	30,2	30,0	34,0	0,641
Peso p < 3%	8,0	6,8	37,8	0,001
ESBA				0,814
Leve	31,7	31,6	34,6	
Moderada	62,8	62,9	57,7	
Grave	5,5	5,5	7,7	
Apnea previa a ingreso	9,9	7,7	58,5	0,001
VRS en nasofaringe	76,5	76,4	76,9	0,937
Infeción bacteriana grave				0,001
No	84,2	85,6	56,6	
ITU	3,2	2,8	11,3	
Infeción respiratoria	11,2	10,6	24,5	
Sepsis	1,5	1,1	7,5	

ESBA: escala de severidad de la bronquiolitis aguda; RN: recién nacido; VRS: virus respiratorio sincitial.

modelo sobre los casos de apnea en nuestra serie se muestra en la [figura 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 positiva alcanzó la cifra de 5,46 y la negativa en 0,18.

Discusión

En nuestro estudio, la incidencia de apneas durante el ingreso hospitalario por bronquiolitis fue del 4,4% y temporalmente, en consonancia con las cifras encontradas en una de las publicaciones más amplias centradas en el estudio de la aparición de apneas en la BA¹. Estudios recientes

Tabla 3 Análisis de regresión logística binaria para la aparición de apneas en lactantes con bronquiolitis durante el ingreso por bronquiolitis aguda con su ecuación $P(Y) = \frac{1}{1+\exp(5.374+0.501X_1-1.237X_2-1.891X_3+1.148X_4-1.121X_5-1.781X_6-1.383X_7)}$

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

Y: apneas; X_n : factor de riesgo.

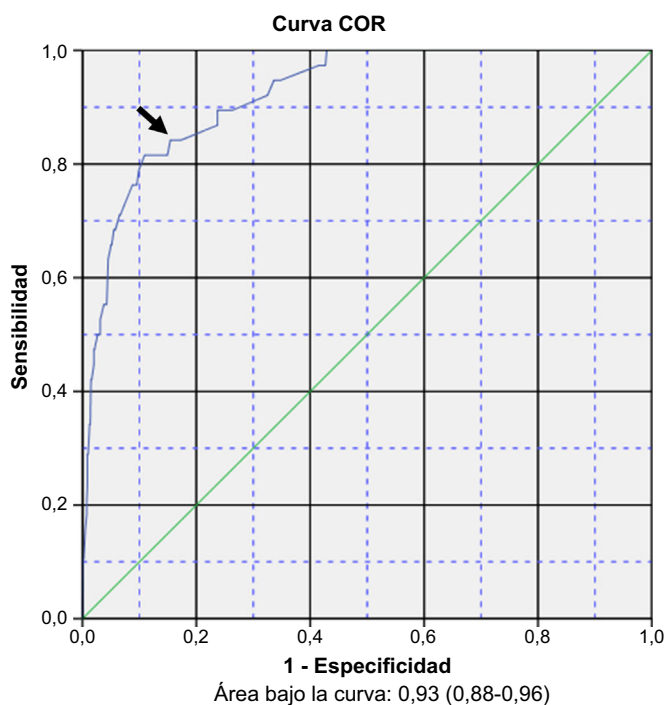


Figura 1 Curva operativa de receptor del modelo regresión logística con la representación de la probabilidad calculada de aparición de apneas en la bronquiolitis del lactante respecto a la presencia real de apneas (punto óptimo de corte estimado: flecha).

de zonas mediterráneas presentan resultados similares¹². 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^{1,3,11}. La cifra de posible apnea referida por los cuidadores antes del ingreso fue del 9,9% (119 pacientes) en nuestra casuística. En el citado estudio¹, 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, con diferentes OR^{1,3,11}. 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^{1,3}. 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 pediátricos⁹. 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 viral¹.

Respecto a los factores de riesgo encontrados en el análisis de regresión logística, se debe destacar, en primer lugar, la *edad posmenstrual* que analizamos respecto de la semana 43, que ha sido considerada clásicamente el límite de la presencia de apneas en el recién nacido, con una OR de 6,6 para edades posmenstruales \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^{1,10,11}. 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^{9,10}. En nuestra serie, la fiebre se mostró próxima a la significación como un factor de protección (tabla 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 apneas¹¹.

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 3). En las series de casos de BA ingresados de un tamaño similar al nuestro^{1,2,12}, 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 inmunitaria, como se constata en otras patologías respiratorias^{19,20}. 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 tardío²¹. 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, 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, contrastada con la presencia o ausencia de apneas mediante una curva ROC, mostraron 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, es una limitación del estudio el que se circunscribe solo a un hospital de tercera referencia. No se ha tenido en cuenta la etiología de la BA ni la coinfección. La curva ROC, su sensibilidad y su especificidad son cálculos teóricos sobre nuestra muestra y sería conveniente contar con estudios de confirmación, preferentemente prospectivos multicéntricos, para mejorar su rendimiento.

Conclusiones

La apnea durante el ingreso se registró en el 4,4% de los casos de BA por año. Los factores independientes incluidos

en nuestro modelo de predicción fueron la edad posmenstrual ≤ 43 semanas, el parto por *cesárea*, la fiebre, el bajo peso durante el episodio, la observación de apneas por los cuidadores y la infección bacteriana grave. La ecuación del modelo de predicción con estas variables puede ser de ayuda al clínico para clasificar a los pacientes con mayor riesgo de apnea en la BA y anticipar la vigilancia clínica y los recursos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: A systematic review. *J Pediatr*. 2009;155:728–33.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lindgren C, Grögaard J. Reflex apnoea response and inflammatory mediators in infants with respiratory tract infection. *Acta Paediatr*. 1996;85:798–803.
- Mansbach JM, Piedra PA, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child*. 1983;137:11–3.
- Gregson D, Lloyd T, Buchan SCD. Comparison of the RSV resp-strip with direct fluorescent-antigen detection for diagnosis of respiratory syncytial virus infection in pediatric patients. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5782–3.
- Ramos Fernández JM, Cerdón 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.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Lynch SV. The lung microbiome and airway disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:5–8.
20. Krause R, Moissl-Eichinger C, Halwachs B, Gorkiewicz G, Berg G, Valentin T, et al. Mycobiome in the lower respiratory tract—a clinical perspective. *Front Microbiol*. 2016;7:2169.
21. 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.