

ORIGINAL

Menor respuesta linfocitaria en casos graves de bronquiolitis aguda por virus respiratorio sincitial

José Miguel Ramos-Fernández^{a,*}, David Moreno-Pérez^b,
Cristina Antúnez-Fernández^a, Guillermo Milano-Manso^c, Ana María Cordón-Martínez^a
y Antonio Urda-Cardona^a

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

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

^c Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Materno-Infantil Regional Universitario de Málaga, Grupo de Investigación IBIMA, Departamento de Pediatría y Farmacología, Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, Málaga, España

Recibido el 16 de abril de 2017; aceptado el 11 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Bronquiolitis;
Virus respiratorio sincitial;
Linfocitosis;
Gravedad

Resumen

Introducción: La bronquiolitis aguda (BA) del lactante tiene una evolución grave entre el 6 y el 16% de los casos ingresados. Su patogenia y evolución está relacionada con la respuesta de los linfocitos T. El objetivo del presente estudio es comprobar si la menor respuesta linfocitaria sistémica está relacionada con una peor evolución de la BA en lactantes ingresados.

Pacientes y método: Estudio observacional-analítico retrospectivo de casos-controles anidados en una cohorte de ingresados por BA-VRS en el periodo de octubre del 2010 a marzo del 2015. Se incluyó a aquellos con hemograma en las primeras 48 h de dificultad respiratoria. Se excluyó a los lactantes con patología de base, sobreinfección bacteriana y prematuros ≤ 32 semanas de gestación. La variable principal dicotómica fue ingreso UCIP. Otras variables fueron: sexo, edad, edad posmenstrual, exposición gestacional y posnatal al tabaco, mes de ingreso, tipo de lactancia y días de evolución del distrés respiratorio. Las cifras de linfocitos fueron categorizadas por cuartiles. Se realizó un análisis bivariante con la variable principal y posteriormente regresión logística para analizar factores de confusión.

Resultados: El estudio incluyó a 252 lactantes. El 6,6% (17) precisó UCIP. La diferencia de media \pm DE de linfocitos para pacientes ingresados y no ingresados en UCIP fue de 4.044 ± 1.755 y 5.035 ± 1.786 , respectivamente (t de Student, $p < 0,05$). Se encontró asociación entre ingreso UCIP y la cifra de linfocitos $< 3.700/\text{ml}$ (Chicadrado $p = 0,019$; OR: 3,2), que se mantuvo en la regresión logística con independencia de la edad y del resto de factores estudiados (Wald 4,191 $p = 0,041$; OR: 3,8).

* Autor para correspondencia.

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.07.003>

1695-4033/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría.

Conclusiones: Existe relación entre la linfocitosis < 3.700/ml en los primeros días de la dificultad respiratoria y una peor evolución en lactantes < 12 meses previamente sanos y edad gestacional mayor de 32 semanas con BA-VRS.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría.

KEYWORDS

Bronchiolitis;
Respiratory Syncytial
Virus;
Lymphocytosis;
Severity

Lower lymphocyte response in severe cases of acute bronchiolitis due to respiratory syncytial virus

Abstract

Introduction: Acute bronchiolitis (AB) of the infant has a serious outcome in 6-16% of the hospital admitted cases. Its pathogenesis and evolution is related to the response of the T lymphocytes. The objective of the present study is to determine if the lower systemic lymphocytic response is related to a worse outcome of AB in hospitalised infants.

Patients and method: Retrospective observational-analytical study of cases-controls nested in a cohort of patients admitted due to RSV-AB between the period from October 2010 to March 2015. Those with a full blood count in the first 48 hours of respiratory distress were included. Infants with underlying disease, bacterial superinfection, and premature infants <32 weeks of gestation were excluded. The main dichotomous variable was PICU admission. Other variables were: gender, age, post-menstrual age, gestational and post-natal tobacco exposure, admission month, type of lactation, and days of onset of respiratory distress. Lymphocyte counts were categorised by quartiles. Bivariate analysis was performed with the main variable and then by logistic regression to analyse confounding factors.

Results: The study included 252 infants, of whom 6.6% (17) required PICU admission. The difference in mean \pm SD of lymphocytes for patients admitted to and not admitted to PICU was $4,044 \pm 1755$ and $5,035 \pm 1786$, respectively (Student-t test, $P < .05$). An association was found between PICU admission and lymphocyte count <3700/ml (Chi-squared, $P = .019$; OR: 3.2) and it was found to be maintained in the logistic regression, regardless of age and all other studied factors (Wald 4.191 $P = .041$, OR: 3.8).

Conclusions: A relationship was found between lymphocytosis <3700/ml in the first days of respiratory distress and a worse outcome in previously healthy infants <12 months and gestational age greater than 32 weeks with RSV-AB.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría.

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 hospital¹⁻³. Diversos estudios han tratado de aproximarse a los factores implicados en una evolución grave de la enfermedad^{2,4-8}, aunque cuando se trata de niños sanos sin factores predisponentes, las conclusiones no acaban de delimitar con cierta verosimilitud qué lactantes tienen mayor riesgo⁹. Existe acuerdo en considerar a los prematuros y a los de menor edad como los de mayor propensión para precisar un nivel superior de cuidados², y al virus respiratorio sincitial (VRS) como el de mayor incidencia y virulencia entre los lactantes^{5,10,11}. El mes de nacimiento también se ha relacionado con la gravedad de la BA^{12,13}. 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^{2,14,15}.

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 clínico¹⁶. En este sentido, se ha indicado la posibilidad de que el nivel cuantitativo de la respuesta linfocitaria sistémica, muy en relación con la elevación de interferón-gamma (INF- γ) 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^{17,18}.

El objeto del presente estudio es comprobar si la respuesta linfocitaria sistémica en 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 en el periodo del 1 de octubre del 2010 al 31 de marzo

Tabla 1 Criterios de ingreso en UCIP para lactantes con bronquiolitis aguda

Hipoxemia < 90% con FiO ₂ > 40%
pH < 7,1 y/o PCO ₂ > 70 mm Hg
Apneas de repetición
Agotamiento respiratorio

del 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.

Durante estas 5 epidemias, consideramos a aquellos pacientes menores de 12 meses con criterios clásicos de BA¹⁹ y presencia del antígeno VRS en el aspirado nasofaríngeo al ingreso, según técnicas previamente descritas²⁰. 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 h de distrés respiratorio hubieran precisado un hemograma por cualquier criterio clínico. Se excluyó del estudio a 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 podrían estar tratados con palivizumab²¹. Se excluyó también a 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 superior a 70 mg/l y/o procalcitonina 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^{14,15}.

La variable principal fue la necesidad de «ingreso en UCIP» durante la estancia hospitalaria para el empleo de ventilación mecánica, considerando esta 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. Esta variable fue categorizada de forma binaria: sí/no. Los criterios habituales seguidos para el ingreso en UCIP se muestran en la [tabla 1](#).

Además, de cada paciente se recogieron las variables al ingreso que pudieran actuar como variables de confusión: sexo, edad, edad posmenstrual, exposición gestacional y posnatal al tabaco, mes de ingreso, tipo de lactancia, presencia de apneas 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 posmenstrual se categorizó según hubiera alcanzado el lactante la cifra de 44 semanas, considerada esta como el límite del periodo neonatal en condiciones de igualdad con independencia de la edad gestacional.

Tras el seguimiento retrospectivo de la cohorte, se consideró *casos* a 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 PSPP GNU de software libre. Los resultados se expresaron como porcentajes para las variables cualitativas, con intervalo de confianza (IC) 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 bivariante mediante la prueba *chi al 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 $p < 0,20$ en el análisis bivariante y aquellos clínicamente posibles según estudios previos. Se consideró estadísticamente significativa cualquier $p < 0,05$ y todos los IC se calcularon al 95%.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro hospital y no se consideró necesario el consentimiento informado al tratarse de un estudio observacional retrospectivo cuya obtención de datos fue disociada anónimamente.

Resultados

De un total de 1.197 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 h 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 2](#).

La incidencia de ingresos en UCIP durante la estancia hospitalaria de la muestra fue de 17 pacientes, el 6,6% (IC del 95%: 4-10%). El análisis de las variables numéricas se presenta en la [tabla 3](#), donde se muestra la significación estadística en la diferencia de la cifra de linfocitos y la edad posmenstrual respecto al ingreso en la UCIP. La cifra global de frecuencias y la distribución según la necesidad de ingreso en la UCIP de las variables cualitativas, junto al nivel de significación alcanzado en el análisis bivariante, se muestran en la [tabla 4](#). En ella destaca la asociación de la variable principal con la cifra de linfocitos categorizada, con la edad posmenstrual < 44 semanas, con la presencia de apneas y con la fiebre. No hubo relación entre los principales tramos etarios y la distribución por cuartiles de linfocitos ([tabla 5](#)).

El análisis multivariante por regresión logística binomial de la variable principal necesidad de cuidados en la UCIP con las variables independientes incluidas en el modelo se presenta en la [tabla 6](#). Alcanzaron significación estadística la edad posmenstrual menor de 44 semanas y los casos con

Tabla 2 Estadísticos numéricos descriptivos de lactantes con bronquiolitis por VRS previamente sanos menores de 12 meses

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Peso al nacimiento (g)	243	1.440	5.000	3.162	565
Edad gestacional (semanas)	252	33,0	42,0	38,41	1,83
Edad (meses)	252	0,16	10,12	2,42	1,64
Edad posmenstrual (semanas)	247	36,14	85,00	48,87	7,35
Edad madre (años)	187	15	44	29,32	6,24
Estancia hospitalaria (días)	252	1	25	6,34	3,30
Hemoglobina (g/dl)	252	8,2	17,3	11,25	1,69
Neutrófilos/ml	252	900	17.989	5.497	3.141
Linfomonocitos/ml	252	280	19.430	6.969	2.749

DE: desviación estándar.

Tabla 3 Prueba t de Student de variables cuantitativas en lactantes con bronquiolitis aguda

	UCIP sí/no = 1/0	N	Media	Desviación estándar	Prueba t (p)
Hemoglobina (g/dl)	0	235	11,39	1,92	0,637
	1	17	11,62	2,08	
Leucocitos (n/ml)	0	235	12.576	4.314	0,083
	1	17	1.0691	4.182	
Neutrófilos (n/ml)	0	234	5.652	3.141	0,357
	1	17	4.932	2.570	
Linfocitos (n/ml)	0	232	5.035	1.786	0,028
	1	17	4.044	1.765	
Eosinófilos (n/ml)	0	229	116	148	0,319
	1	17	80	63	
Monocitos (n/ml)	0	229	1.142	484	0,896
	1	17	1.158	488	
Basófilos (n/ml)	0	228	134	117	0,206
	1	17	98	61	
Plaquetas (n/ml)	0	231	475.601	159.151	0,320
	1	17	435.764	160.240	
Peso al nacimiento (g)	0	228	3.167	574	0,647
	1	15	3.098	397	
Semana de gestación	0	241	38,42	1,85	0,770
	1	17	38,28	1,68	
Edad posmenstrual (semanas)	0	232	49,19	7,42	0,001
	1	15	43,84	3,45	

linfocitosis en el cuartil 1 de la cohorte, en concreto aquellos con una cifra de linfocitos menor de 3.700/ml.

Discusión

Los hallazgos encontrados en nuestro trabajo indican 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 posmenstrual o la presencia de apneas (tabla 6). 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 4).

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 vida⁹. 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 inmunitario.

En cuanto a la virulencia, parece que el VRS es el de mayor incidencia y gravedad entre los lactantes^{5,10,11} en cuanto a estancia total, necesidad de cuidados respiratorios y generales se refiere²². 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^{1,2,23,24}.

La inmadurez inmunológica del lactante implica una preponderancia de linfocitos T inespecíficos circulantes

Tabla 4 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

	Total% (n = 252)	UCIP % (n= 17)	No UCIP % (n= 235)	p (chi al cuadrado)
Sexo varón	50,4	52,9	50,2	0,828
Peso en p < 3%	4,5	6,4	4,6	0,646
Edad gestacional				0,859
> 37 semanas	86,8	88,2	86,7	
32-36 semanas	13,2	11,8	13,3	
Nacimiento riesgo estacional	36,8	64,7	34,9	0,019
Evolución distrés < 48 h	77,0	81,3	76,7	0,911
Linfocitos (primer cuartil), n/ml				0,034 (EF)
< 3.700	23,7	47,1	22,0	
≥ 3.700	24,8	11,8	25,7	
Lactancia materna	43,5	50,0	43,0	0,585
Edad posmenstrual < 44 semanas	27,5	66,7	25,0	< 0,001
Tabaquismo gestacional	14,6	5,9	15,2	0,292
Tabaquismo ambiental	33,5	29,4	38,8	0,713
Fiebre > 38° C	53,9	25,0	55,8	0,017
Apneas	8,2	35,3	6,3	<0,001

EF: exacta de Fisher; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; VRS: virus respiratorio sincitial.

Tabla 5 Edad en tramos respecto a la distribución por cuartiles en lactantes con bronquiolitis aguda por VRS

			Linfocitos (cuartiles de la distribución de linfocitos)				Total
			≤ 3700,00	3.701,00-4.900,00	4.901,00-6.180,00	6.181,00+	
Edad tramos	< 1 mes	Recuento	14	11	9	10	44
		%	31,8	25,0	20,5	22,7	100,0
	1-3 meses	Recuento	33	32	36	29	130
		%	25,4	24,6	27,7	22,3	100,0
> 3 meses	Recuento	16	19	17	23	75	
	%	21,3	25,3	22,7	30,7	100,0	
Total	Recuento	63	62	62	249		
	%	25,3%	24,9	24,9	100,0		

Chi al cuadrado, n = 258; p = 0,736.

Tabla 6 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.	Exp(B)	IC del 95% para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Linfocitos < 3.700/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. posmenstrual < 44 semanas	1,384	,660	4,398	,036	3,991	1,095	14,547
Apnea previa a UCIP	1,792	,973	3,393	,065	6,001	0,892	40,395

producidos en el timo frente al adulto. La regulación y la producción de células T de memoria acontecen en epitelio intestinal y bronquial²⁵. La patogenia de la BA se caracteriza por una respuesta balanceada de citoquinas Th1/Th2 además del efecto citopático. El mejor representante Th1 es el IFN- γ 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 interleucina 4 (IL-4). El desequilibrio hacia una respuesta

Th2 se ha asociado a los casos más graves de BA²⁶ y a 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- γ . Se ha descrito que un déficit de IFN- $\alpha\beta$ y de INF- γ tras la infección viral refleja el desarrollo insuficiente de la respuesta celular T, la mayoría de los circulantes, y con menor capacidad de eliminación de células infectadas, y explicaría la gravedad de la BA²⁷.

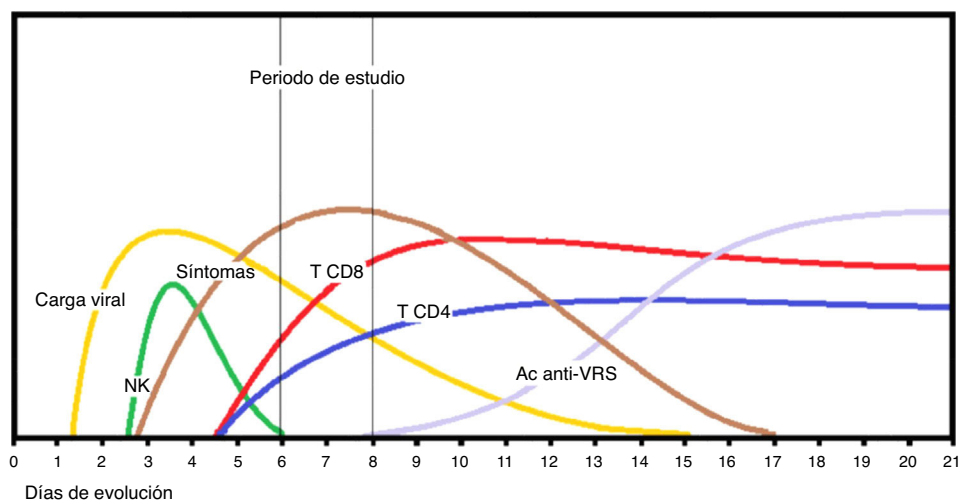


Figura 1 Secuencia de eventos de la inmunidad en la primoinfección por VRS en lactantes con bronquiolitis aguda. Tras la incubación prodrómica, el pico de carga viral acontece en torno al 4.º día asociado a la activación de células *natural killer* (NK) que liberan interferón- γ , seguida del reclutamiento 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 h 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.

Asimismo, se han hallado niveles plasmáticos bajos de IFN- γ 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 inmadura¹⁷. Este efecto sería además característico de la infección por VRS respecto de otros patógenos para el mismo periodo de la vida²⁸. Tras la primoinfección por el VRS acontecen los mecanismos tanto de proliferación como de apoptosis que modularán la respuesta inmunitaria y que tendrán reflejo en el hemograma una vez establecida la enfermedad²⁹. 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^{30,31}. La maduración del lactante con la edad confiere demostrada eficacia contra la infección^{32,33}.

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 1. La cifra escogida como límite de 3.700 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^{17,18}, nuestro análisis ofrece esta cifra 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 BA³⁴. Tampoco se ha tipificado el VRS en A o B. Además, el tamaño de la muestra es pequeño, con IC 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 h 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.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00245.x>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-0444>.
- López Guinea A, Casado Flores J, Martín Sobrino MA, 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S1695-4033\(07\)70571-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1695-4033(07)70571-4).
- 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, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0059161>.
- Ricart S, Marcos MA, Sarda M, Anton A, Muñoz-Almagro C, Pumala T, et al. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:456–63, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22633>.

6. 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.
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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70547-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70547-3).
8. 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, <http://dx.doi.org/10.1086/339822>.
9. Ingelfinger JR, Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med.* 2016;374:62–72, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1413456>.
10. 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, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000993>.
11. 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, <http://dx.doi.org/10.1097/MD0831>.
12. 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, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000250>.
13. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.07.053>.
14. Cebej-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, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152481>.
15. 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, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.113.6.1728>.
16. Connors TJ, Ravindranath TM, Bickham KL, Gordon CL, Zhang F, Levin B, et al. Airway CD8 + T cells are associated with lung injury during infant viral respiratory tract infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;54:822–30, <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2015-0297OC>.
17. 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.
18. 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 AEP Libr Comun 2016:90 [consultado 4 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.congresoep.org/static/upload/ow28/events/ev92/site/files/4-Com-orales-definitivo.pdf>.
19. McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child.* 1983;137:11–3.
20. Gregson D, Lloyd T, Buchan SCD. 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;43:578–82.
21. 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, <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12224>.
22. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.048>.
23. 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, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2012-302277>.
24. 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, <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-013-0557-1>.
25. 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, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4008>.
26. Openshaw PJ, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:541–55, <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.18.3.541>.
27. Durbin JE, Johnson TR, Durbin RK, Mertz SE, Morotti RA, Peebles RS, et al. Virus pathogenesis the role of IFN in respiratory syncytial virus pathogenesis. *J Immunol.* 2002;168:2944–52, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.168.6.2944>.
28. 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02504.x>.
29. 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02512.x>.
30. Mejias A, Hall MW, Ramilo O. Immune monitoring of children with respiratory syncytial virus infection. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9:393–5, <http://dx.doi.org/10.1586/eci.13.20>.
31. 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, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001549>.
32. 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, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws257>.
33. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.038>.
34. 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.