

Factores clínicos y socioeconómicos asociados a bronquiolitis severa en lactantes menores de 24 meses. Estudio de caso control

Clinical and socioeconomic factors associated with severe bronchiolitis in infants under 24 months of age. A case control study

Samira Ozuna¹, Mirta Mesquita² , Laura Evangelina Godoy Sanchez² , Olivia Cardozo² 

¹Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu. San Lorenzo, Paraguay.

²Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu, Departamento de Docencia e investigación. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: En países en desarrollo, además de las comorbilidades, otros factores podrían aumentar el riesgo de enfermedad respiratoria severa. El objetivo del presente estudio fue analizar los factores de riesgo clínicos, sociodemográficos y ambientales asociados al ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de lactantes menores de 24 meses con diagnóstico de bronquiolitis. **Materiales y métodos:** Diseño: caso-control. Se incluyó a lactantes de 0 a 24 meses de edad con el diagnóstico de bronquiolitis severa que ingresaron a la UCIP y los controles fueron lactantes bronquiolitis leve a moderada, sin requerimiento de UCIP. Se excluyeron las historias clínicas incompletas e imposibilidad de comunicación con los padres. Variables: bajo peso de nacimiento, parto pretérmino y presencia de enfermedades de base (EB), nivel socioeconómico, lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad, exposición al humo ambiental y al tabaco. Los datos fueron analizados en SPSS V21. El comité de ética aprobó el estudio con consentimiento informado de los padres. **Resultados:** Fueron incluidos 220 pacientes. Caso control 1:1. En el análisis bivariado los casos se asoció la presencia de EB, bajo peso de nacimiento, prematuridad, bajo estrato socioeconómico y ausencia de LME hasta 6 meses. En el análisis ajustado la bronquiolitis severa se asoció a presencia de EB, bajo estrato socioeconómico y ausencia de

ABSTRACT

Introduction: In developing countries, in addition to comorbidities, other factors could increase the risk of severe respiratory disease. The objective of this study was to analyze the clinical, sociodemographic, and environmental risk factors associated with admission to the pediatric intensive care unit (PICU) of infants younger than 24 months with a diagnosis of bronchiolitis. **Materials and methods:** the study design was case-control. Infants from 0 to 24 months of age with a diagnosis of severe bronchiolitis who were admitted to the PICU were included, and the controls were infants with mild to moderate bronchiolitis, without PICU requirement. Cases with incomplete medical records and the inability to communicate with parents were excluded. Variables: low birth weight, preterm delivery and presence of underlying diseases (UD), socioeconomic level, exclusive breastfeeding (EBF) up to 6 months of age, exposure to environmental smoke and tobacco. Data were analyzed in SPSS V21. The hospital ethics committee approved the study and parental informed consent was obtained. **Results:** 220 patients were included. Control case 1:1. In the bivariate analysis, the cases were associated with the presence of UD, low birth weight, prematurity, low socioeconomic status, and absence of EBF for up to 6 months. In the adjusted analysis, severe bronchiolitis was associated with the presence of UD, low socioeconomic status, and absence of EBF up to 6

Correspondencia: Mirta Mesquita correo: mirtanmr@gmail.com

Conflicto de interés: Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación: El trabajo no recibió financiación externa.

Recibido: 27/09/2022 **Aceptado:** 25/11/2022

Doi: <https://doi.org/10.31698/ped.49032022004>

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

LME hasta los 6 meses. **Conclusiones:** La bronquiolitis severa en lactantes menores de 24 meses, se asoció a la presencia de comorbilidades, falta de lactancia materna exclusiva y a la pertenencia a estratos socioeconómicos bajo.

Palabras Claves: Bronquiolitis, unidad de cuidados intensivos pediátricos, factores de riesgo, clase social, comorbilidad, lactancia materna.

months. **Conclusions:** Severe bronchiolitis in infants under 24 months of age was associated with the presence of comorbidities, lack of exclusive breastfeeding, and belonging to low socioeconomic strata.

Keywords: Bronchiolitis, pediatric intensive care unit, risk factors, social class, comorbidity, breastfeeding.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es una enfermedad estacional generalmente leve, pero puede progresar a taquipnea acompañada de sibilancias y crepitantes y es la causa principal de hospitalización de los lactantes. Sin embargo, se han reportado sustanciales diferencias raciales y étnicas, en la gravedad y el requerimiento de ingreso hospitalario, con una mayor frecuencia en poblaciones afroamericanas e hispánicas en un estudio poblacional en una región de EEUU⁽¹⁾. El Virus sincitial respiratorio es la causa más frecuente de las bronquiolitis y es un serio problema de salud en todo el mundo, Sin embargo, la mortalidad es mayor en países poco desarrollados⁽²⁾. Por otro lado la infección temprana por VSR se ha asociado a episodios de sibilancias recurrentes y asma⁽³⁾ El segundo patógeno más frecuentemente aislado en los pacientes con bronquiolitis es el rinovirus. Un estudio realizado en el hospital donde se realizó este trabajo, los lactantes menores de 12 meses de edad hospitalizados por bronquiolitis causado por Rinovirus tuvieron mayor frecuencia de hospitalizaciones por sibilancias recurrentes, respecto a los otros virus aislados⁽⁴⁾.

Aunque la mayoría de los niños hospitalizados por bronquiolitis tienen buena evolución, el 2 al 6% requieren admisión a la unidad de terapia intensiva pediátrica de los cuales entre el 2 al 3% requieren asistencia ventilatoria mecánica⁽⁵⁾.

Varios factores se han asociado a la severidad de la bronquiolitis en países desarrollados, tales como antecedente de nacimiento de pretérmino, la presencia de comorbilidades, como cardiopatía congénita, inmunodeficiencias y enfermedades pulmonares crónicas entre las más frecuentes⁽⁶⁾. Por otro lado los lactantes con bronquiolitis, hijos de

mujeres que fumaron durante el embarazo, tuvieron mayor riesgo de ingresar a la UCIP por dificultad respiratoria⁽⁷⁾ En países en desarrollo existen otros factores que afectan el riesgo de enfermedad respiratoria severa y que se asocian a mayor mortalidad, como el estrato socioeconómico, acceso a los servicios de salud, la vacunación, la lactancia materna exclusiva entre otros^(2,8).

No hay muchos estudios realizados en países en vías de desarrollo sobre los factores de riesgo de ingreso a la UCIP, incluyendo datos socio ambientales de pacientes con bronquiolitis. El objetivo del presente estudio fue analizar los factores de riesgo clínicos, sociodemográficos y ambientales asociados al ingreso a la UCIP de lactantes menores de 24 meses con diagnóstico de bronquiolitis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Estudio de casos y controles llevado a cabo en el periodo de mayo de 2019 a junio del 2020 en un hospital pediátrico. Los casos prevalentes, fueron lactantes de 0 a 24 meses de edad con el diagnóstico de bronquiolitis severa que ingresaron a la UCIP dentro de las 24 h de hospitalización. Los controles fueron lactantes pareados por edad y procedencia con diagnóstico de bronquiolitis leve o moderada que fueron hospitalizados por un tiempo >24 y hasta a 72 h, sin requerimiento de UCIP.

Para la obtención de los datos de los casos fue revisada la base de datos de las urgencias pediátricas y la UCIP en el periodo de estudio, seguido de la revisión de las historias clínicas. Los datos inconsistentes o incompletos fueron obtenidos por

entrevista telefónica con los padres de los lactantes. La inclusión de los pacientes con bronquiolitis severa que ingresaron a la UCIP, se realizó por muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Los controles fueron elegidos por muestreo aleatorio sistemático durante el periodo de estudio, hasta completar el tamaño de la muestra. Fueron excluidos los pacientes con historias clínicas incompletas e imposibilidad de comunicación con los padres.

La variable dependiente fue el ingreso a la UCIP, dicotómica y las principales variables independientes (factores de riesgo) fueron: Variables clínicas: bajo peso de nacimiento, antecedente de parto pretérmino y presencia de enfermedades de base. Variables sociodemográficas: edad materna, estado marital, nivel socioeconómico determinado por la escala de Graffar Méndez -Castellano, y lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad. Variables ambientales: exposición al humo ambiental y al tabaco.

La escala de Graffar Méndez Castellano, evalúa 4 variables: profesión del jefe de familia (sea madre o padre), nivel de instrucción de la madre, principal fuente de ingreso de la familia y condiciones de alojamiento, cada una de esta tiene 5 opciones las cuales se puntúan y el valor final divide el estrato socioeconómico en con 5 niveles, (medio bajo, obrero, marginal, medio alto y alto), se dicotomizó por la concentración de la población estudiada en 2 estratos, bajo (medio bajo, obrero y marginal) y medio (medio alto y alto).

La exposición al humo se determinó por quema de desechos en la casa o en el vecindario como medida de disposición de residuos. La exposición al tabaco por el hábito de fumar de los padres o algún otro miembro de la familia conviviente.

Otras covariables fueron estado vacunal de los lactantes, (completa o incompleta para la edad) la distribución estacional de las bronquiolitis, la etiología viral y los antecedentes familiares de atopia.

Los datos fueron recogidos de la historia clínica y a través de entrevista telefónica a los padres, en una hoja de datos que contenían las variables estudiadas

Tamaño de la muestra. Se consideró la proporción de lactantes con bronquiolitis con exposición al humo (ambiental y al tabaco), de 0,63 encontrado en un estudio realizado en el mismo hospital. ⁽⁴⁾. Aceptando un riesgo alfa de 0,05, y un riesgo beta inferior a 0,2, en un contraste bilateral, se necesitaron 109 casos y 109 controles para detectar una OR mínima de 2,5. (aproximación de Poisson).

Procesamiento de datos y análisis estadísticos.

Los datos fueron analizados en SPSS V21. Las variables cualitativas fueron expresadas en porcentajes y las cuantitativas en mediana con cuartiles o medias con desvío estándar, según su distribución. La asociación de la variable dependiente con las independientes se realizó inicialmente mediante análisis bivariado, aquellas que no tuvieron igual distribución entre los grupos fueron analizadas por regresión logística binaria, tanto paso por paso como por el método intro, para detectar posibles variables de confusión. Los resultados se expresan en OR con sus intervalos de confianza al 95%. Se considero un nivel de significación estadística del 5%.

Aspectos éticos

Fueron respetados los principios éticos de autonomía, beneficencia y justicia. El comité de ética de la investigación del hospital aprobó el protocolo con consentimiento informado verbal de los padres, obtenido en el momento de la entrevista telefónica.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 220 pacientes, 110 bronquiolitis severa tratadas en la UCIP y 110 bronquiolitis leve a moderada con alta hospitalaria dentro de las 72 horas del ingreso. La Figura 1 muestra el flujograma de los pacientes.

La mediana de edad de los lactantes al ingreso fue igual en ambos grupos: 2 meses con cuartiles Q1 -Q3 de 1 y 4 p= 0,88 (U Mann Whitney). La procedencia de localidades del departamento central fue de 87,3% (96 /110) vs 92,7 % (102 /110) p=0,17 χ^2 , en los casos y controles respectivamente. La distribución de acuerdo con las estaciones del año fue mayor en los meses de otoño e invierno. Figura 2.

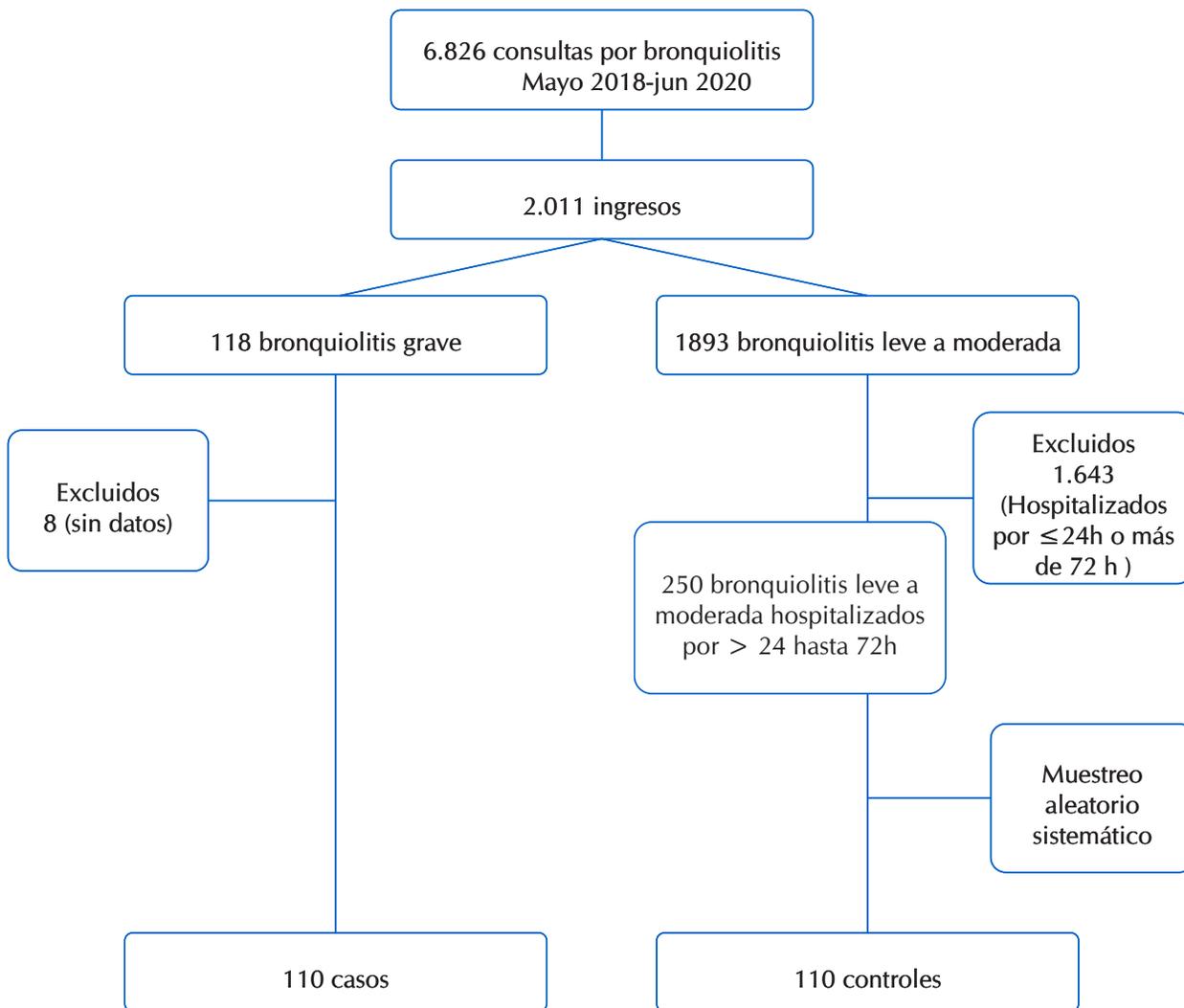


Figura 1. Flujo de los pacientes casos y controles

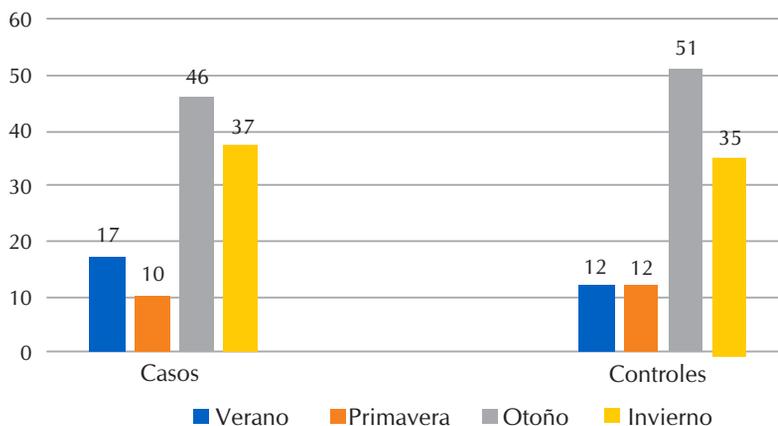


Figura 2. Número de pacientes en los grupos de casos y controles de acuerdo a la estación del año.

La distribución de los principales factores de riesgo estudiados, en los casos y controles fue diferente en todas las variables clínicas como bajo peso de nacimiento ($p=0,01$), nacimiento prematuro ($p=0,01$), enfermedad de base ($p=0,0001$) y hospitalización previa por bronquiolitis ($p=0,02$). En las variables sociodemográficas, las madres de lactantes con

bronquiolitis severa pertenecían a estrato socioeconómico bajo ($p=0,001$) y en menor porcentaje sus hijos tuvieron lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad ($p=0,0001$). No hubo diferencias en la variable ambiental, exposición al humo ambiental o de tabaco ($p=0,34$)

Tabla 1. Distribución de los factores de riesgo, clínicos, sociodemográficos y ambientales

	CASOS N = 110 n (%)	CONTROLES N = 110 n (%)	OR (IC 95%)	p
VARIABLES CLÍNICAS				
Bajo peso de nacimiento	20 (18,2)	8 (7,3)	2,8 (1,2 – 6,7)	0,01 ^a
Nacimiento de pretérmino	23 (20,9)	10 (9,1)	2,6 (1,2 – 5,8)	0,01 ^a
Enfermedad de base	40 (36,4)	9 (8,2)	6,4 (2,9 -14)	0,0001 ^a
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS				
Edad materna Mediana P1-P3	23,5 20 -31	24 20-29		0,34 ^a
Estado marital Con pareja	86 (78,1)	84 (76,3)	1 (0,4 – 1,6)	0,87 ^b
Sin pareja	24 (21,9)	26 (23,7)		
Estrato socioeconómico Bajo	98 (89)	81 (73,6)	2,9(1,4-6)	0,001 ^b
Medio	12 (10,9)	29 (26,4)		
Lactancia materna exclusiva 6 meses	15 (13,6)	37 (33,6)	3,2 (1,6 -6,3)	0,0001 ^b
VARIABLES AMBIENTALES				
Exposición humo ambiental y/ o al tabaco	11 (10)	8 (7,3)	1,4 (0,5 - 3,6)	0,47 ^b

^a-U Mann Whitney ^b- χ^2

Analizando las covariables, en los grupos de casos y controles, no se encontró diferencias el sexo de los lactantes ($p=0,68$), el estado vacunal de los mismos ($p=1$). En 75 lactantes de los casos, y en 61 de los

controles, se realizó el estudio viral, fue positivo para VSR en 48 (64%) de los casos y 24 (39,3%) de los controles $p=0,04$.

Tabla 2. Distribución de las covariables en los grupos de casos y controles.

	CASOS N = 110 n (%)	CONTROLES N = 110 n (%)	OR (IC 95%)	p
SEXO				
Masculino	60 (54,5)	63 (57,3)		0,68 ^a
Femenino	50 (45,5)	47 (42,7)		
Vacunación completa	93 (84,5)	93 (84,5)	1 (0,48 -2)	1 ^a
Antecedentes de atopia familiar	8 (7,2)	13 (11,8)	0,5 (0,2 -1,4)	0,84 ^a
VSR				
VSR	48 (64)	24 (39,3)	2,7 (1,4 – 5,5)	0,04 ^a
Otros virus	27 (36)	37 (60,7)		

^a= χ^2

Los factores de riesgo asociados a los casos de bronquiolitis grave ajustados por otras variables

independientes por regresión logística binaria se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Análisis multivariado de los factores asociados a la admisión a la unidad de terapia intensiva de lactantes menores de 24 meses con bronquiolitis.

	OR IC 95%	p
Enfermedad de base	5,6 (2,4 -13)	0,0001
Falta de lactancia materna exclusiva	4 (1,9 -8,8)	0,0001
Estrato socioeconómico bajo	2,7 (1,2 – 5)	0,01
Bajo peso de nacimiento	3,1 (0,7 -13)	0,90
Antecedente de prematuridad	3,1 (0,7 – 13,8)	0,12

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran asociación entre la presencia de comorbilidades y bronquiolitis severa. En efecto las comorbilidades tales como las cardiopatías congénitas, las alteraciones cromosómicas entre ellas el síndrome de Down, la enfermedad pulmonar crónica, constituyen factores de riesgo conocidos de bronquiolitis severa (9) (10). Sin embargo, no hemos podido demostrar la asociación con el bajo peso de nacimiento y la condición de prematuro, que también constituyen condiciones de mayor vulnerabilidad de cuadros respiratorios severos en los lactantes⁽⁶⁾⁽⁷⁾. La frecuencia de bajo peso de nacimiento en el grupo de los casos fue casi tres veces a la observada en el grupo control, y 4 veces mayor al 6% reportada a nivel país. (11). Aunque los casos de bronquiolitis severa se observaron más frecuentemente en lactantes con antecedentes de prematuridad, en el análisis ajustado no fue un factor de riesgo asociado. Es posible que el estudio no haya tenido el poder necesario para demostrar las diferencias al ajustar por la presencia de comorbilidades y variables sociodemográficas.

En nuestro estudio, los lactantes pertenecientes al estrato socioeconómico bajo tuvieron casi 3 veces más riesgo de presentar formas graves de bronquiolitis e ingresar a la UCIP. En países en vías de desarrollo, como en el que se realizó este estudio, la vulnerabilidad social es considerado un factor de riesgo de mortalidad. Es posible que la menor escolaridad de los padres, en los estratos socioeconómicos más bajos influya en la menor capacidad de los mismos de detectar la gravedad de la enfermedad, conduzca a la consulta médica tardía o incluso a muerte de los niños en la casa, como los reportan algunos estudios^(12,13). En un estudio

realizado en una población marginal, de Buenos Aires, la muerte en la casa se debió a infecciones respiratorias agudas, causadas en la mayoría de los casos por el VSR e Influenza⁽⁸⁾. El VSR es responsable de la mayoría de los casos de infección grave del tracto respiratorio inferior en todo el mundo, sin embargo los cuadros más severos⁽¹⁴⁾, las complicaciones y la mortalidad es mayor en países en desarrollo⁽⁹⁾. Aun en países desarrollados se reporta al VSR como el responsable de los cuadros severos de bronquiolitis, en ausencia de comorbilidades⁽¹⁵⁾. El anticuerpo monoclonal palivizumab reduce la infección y hospitalización por VSR principalmente en niños de alto riesgo de infección como prematuros y pacientes con comorbilidades., Sin embargo por su elevado costo, tiene disponibilidad limitada en países más pobres, y se desconoce el impacto que pueda tener en poblaciones con gran vulnerabilidad social⁽¹⁶⁾. Considerando la importancia del VSR en la gravedad del cuadro respiratorio, en nuestro estudio hemos recogido datos sobre el resultado del hisopado nasofaríngeo, pero lastimosamente, no fue realizado en todos los pacientes por falta de disponibilidad de reactivos. Sin embargo, de los pacientes estudiados, el VSR fue el responsable de la mayoría de los casos de bronquiolitis severa, comparando el grupo con bronquiolitis leve o moderada.

Los beneficios no nutricionales de la lactancia materna, en los lactantes, incluyen la disminución de la frecuencia de enfermedades alérgicas y la prevención de infecciones que requieren hospitalización. Se la asocia a una menor frecuencia y severidad de las infecciones del tracto respiratorio inferior y puede ser una herramienta de prevención de bronquiolitis en los lactantes^(17,18). En el presente estudio los lactantes que no recibieron lactancia materna exclusiva por un periodo igual o mayor a 6

meses, presentaron 4 veces más riesgo de tener formas graves de bronquiolitis, ajustando al peso de nacimiento y la edad gestacional.

La exposición al humo ambiental y del tabaco fueron factores asociados a cuadros severos de bronquiolitis en dos estudios realizados en Latinoamérica^(19,20). En nuestro estudio fueron muy pocos los padres o encargados que manifestaron respuesta positiva a la exposición tanto al humo ambiental como al tabaco. Aunque a nivel país la disposición de residuos se encuentra reglamentada y se prohíbe la quema a cielo abierto y en presencia de niños⁽²¹⁾, en la práctica la quema de los residuos tanto orgánicos como inorgánicos es común. Es posible que ese motivo explique la respuesta negativa de los padres o encargados a la exposición al humo ambiental y al tabaco.

Este estudio presenta las limitaciones propias de los estudios observacionales retrospectivos, que pueden introducir sesgos de la memoria, sin embargo, los datos fueron corroborados por medio de la entrevista telefónica con los padres, y la imposibilidad de recoger información certera llevo a la exclusión de un grupo de pacientes. En cuanto a las características de los controles, se decidió por casos leves a moderado que necesario corto tiempo de estadía hospitalaria, con el objeto de identificar mejor los factores que se asociaron a formas graves, de lo que se haría utilizando controles sanos.

Por otro lado, el estudio muestra el impacto de algunos factores modificables de la gravedad de las

bronquiolitis como la alimentación al pecho materno y el estrato socioeconómico, en un país en desarrollo y con recursos limitados en salud pública.

CONCLUSIONES

La bronquiolitis severa en lactantes menores de 24 meses, que requirió ingreso a la UCIP, se asoció a la presencia de comorbilidades, falta de lactancia materna exclusiva y a la pertenencia a estratos socioeconómicos bajo.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Samira Ozuna

Elaboración del protocolo de investigación, recolección de datos, análisis de los datos, redacción del manuscrito, aprobación de la versión final

Mirta Noemi Mesquita Ramirez

Concepción del tema, supervisión del protocolo de investigación, análisis de los datos, redacción del manuscrito, corrección y aprobación de la versión final.

Laura Godoy

Supervisión del protocolo de investigación, redacción del protocolo de investigación, aprobación de la versión final

Olivia Cardozo

Supervisión y redacción del protocolo de investigación redacción del manuscrito, corrección y aprobación de la versión final.

REFERENCIAS

1. Inagaki K, Blackshear C, Burns PA, Hobbs CV. Racial/Ethnic Disparities in the Incidences of Bronchiolitis Requiring Hospitalization. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(4):668-674. doi: 10.1093/cid/ciaa113
2. Laudanno SL, Sánchez Yanotti CI, Polack FP. RSV Lower Respiratory Tract Illness in Infants of Low- and Middle-income Countries. *Acta Med Acad*. 2020; 49(2):191-7. doi: 10.5644/ama2006-124.297
3. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, et al. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2013; 368(19):1791-9. doi: 10.1056/NEJMoa1211917
4. Godoy Sanchez LE, Wentzel G, Mesquita Ramirez MN. Bronquiolitis por rinovirus en menores de 1 año y riesgo de sibilancias recurrentes y asma. *Pediatr*. (Asunción). 2021;48(2):113-9. doi: 10.31698/ped.48022021005

5. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DFM, Mansbach JM, Camargo CA. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics*. 2013; 132(1):28-36. doi: 10.1542/peds.2012-3877
6. Mecklin M, Heikkilä P, Korppi M. Low age, low birthweight and congenital heart disease are risk factors for intensive care in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2017; 106(12):2004-10. doi:10.1111/apa.14021
7. Stevenson MD, Mansbach JM, Mowad E, Dunn M, Clark S, Piedra PA, et al. Prenatal versus postnatal Tobacco Smoke Exposure and Intensive Care Use in Children Hospitalized With Bronchiolitis. *Acad Pediatr* 2016; 16:446-452. Doi: 10.1016/j.acap.2015.11.001
8. Caballero MT, Bianchi AM, Nuño A, Ferretti AJP, Polack LM, Remondino I, et al. Mortality Associated With Acute Respiratory Infections Among Children at Home. *J Infect Dis*. 2019;219(3):358-64. doi: 10.1093/infdis/jiy517
9. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to respiratory syncytial virus burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(1):96-103. doi: 10.1164/rccm.201603-0658OC
10. Medrano López C, García-Guereta Silva L, Lirio Casero J, García Pérez J. Infecciones respiratorias, síndrome de Down y cardiopatías congénitas: Estudio CIVIC 21. *An Pediatr*. 2009;71(1):38-46.
11. Ministerio de de Salud Publica y Bienesta Social. Indicadores basicos deSalud 2018 [Internet]. 2018. Disponible en: <http://portal.mspbs.gov.py/digies/wp-content/uploads/2012/01/INDICADORES-BASICOS-DE-SALUD-IBS-2018.pdf>
12. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
13. Kagabo DM, Kirk CM, Bakundukize B, Hedt-Gauthier BL, Gupta N, Hirschhorn LR, et al. Care-seeking patterns among families that experienced under-five child mortality in rural Rwanda. *PLoS One*. 2018;13(1):1-18. doi: 10.1371/journal.pone.0190739
14. Smith DK, Seales S, Budzik C, Jacksonville NH. RSV Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):95-9.
15. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):913-20. doi: 10.1007/s00431-018-3138-6
16. Garegnani L, Styrmsdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(11):CD013757. doi: 10.1002/14651858.CD013757.pub2
17. Christensen N, Bruun S, Søndergaard J, Christesen T. Breastfeeding and Infections in Early Childhood?: A Cohort Study. 2020;146(5) :e20191892. doi: 10.1542/peds.2019-1892.
18. Gómez-Acebo I, Lechosa-Muñoz C, Paz-Zulueta M, Sotos TD, Alonso-Molero J, Llorca J, et al. Feeding in the first six months of life is associated with the probability of having bronchiolitis: a cohort study in Spain. *Int Breastfeed J*. 2021; 16(1):82. doi: 10.1186/s13006-021-00422-z
19. Robledo-Aceves M, Moreno-Peregrina MDJ, Velarde-Rivera F, Ascencio-Esparza E, Preciado-Figueroa FM, Caniza MA, et al. Risk factors for severe bronchiolitis caused by respiratory virus infections among Mexican children in an emergency department. *Med (United States)*. 2018;97(9):e0057. doi: 10.1097/MD.00000000000010057
20. A Buendía J, Patiño DG. Risk factors for severe bronchiolitis in Colombia. *Trop Doct*. 2021;51(3):434-7. doi: 10.1177/00494755211002032
21. MADES/PNUD/FMAM. Plan Nacional de Gestión Integral de Residuos Sólidos Urbanos. (PNGIRSU). 2020. Disponible en <http://www.mades.gov.py/plan-nacional-de-gestion-integral-de-residuos-solidos-urbanos-pngirsu/>.