



MINDEFENSA



Prevalencia de microalbuminuria en población infantil con infección respiratoria aguda Baja en la Subred Integrada De Servicios De Salud Suroccidente E.S.E USS Hospital Occidente De Kennedy y USS Patio Bonito Tintal durante el año 2021

Dra. Ana María Marín Díaz - Residente Tercer año Pediatría
Investigador principal

Dra. Alejandra Beatriz Tijo López - Residente Tercer año Pediatría
Investigador principal

Dr. Luis Alejandro Gil - Intensivista pediatra
Director temático

Dr. David Díaz Báez - Epidemiólogo
Asesor metodológico

Código del Proyecto: PDTA122021

Universidad Militar Nueva Granada
Postgrado de Pediatría - Facultad de medicina
Base USS Kennedy
Bogotá D.C
2021



MINDEFENSA



Tabla de Contenidos

1. RESUMEN ESTRUCTURADO	3
1.1. Métodos	3
1.2. Resultados	3
1.3. Discusión	4
1.4. 4	
2. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	5
2.1. Marco teórico	7
2.1.1. 7	
2.1.2. NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	13
2.1.3. MICROALBUMINURIA	14
3. OBJETIVOS	16
3.1. GENERAL	16
3.2. ESPECÍFICOS	16
4. METODOLOGÍA	17
5. PLAN DE ANÁLISIS	23
6. ASPECTOS ÉTICOS	24
7. RESULTADOS	26
7.1. Caracterización de la población y prevalencia de microalbuminuria	26
7.2. Análisis Bivariado: Presencia de microalbuminuria y su relación con la severidad de bronquiolitis y neumonía	31
8. DISCUSIÓN	36
9. CONCLUSIONES	38
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40



MINDEFENSA



1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Las infecciones respiratorias agudas representan uno de los principales problemas de salud pública en la población pediátrica, especialmente en menores de 5 años^{1,2}. Hay diferentes marcadores que pueden estimar la severidad de las patologías.

Recientemente se está planteando el uso de microalbuminuria como posible marcador de compromiso endotelial en patología respiratoria. Este ya se emplea como predictor de morbilidad en la nefropatía diabética e hipertensión arterial^{3,4}.

Se buscó estimar la prevalencia de microalbuminuria en pacientes con infección respiratoria aguda baja en la Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente E.S.E USS Hospital Occidente de Kennedy y USS Patio Bonito Tintal del servicio de urgencias y Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) durante el periodo de tiempo de julio y noviembre 2021.

1.1. Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional de tipo corte transversal. Se captaron pacientes menores de 18 años cursando con diagnóstico de Bronquiolitis o neumonía del servicio de urgencias o en la UCIP para medición de microalbuminuria en orina aislada.

1.2. Resultados



MINDEFENSA



La prevalencia de microalbuminuria significativa determinada en valores absolutos como microalbuminuria por encima de 30 mg/g, fue de 29.9%. Se encontró principalmente asociación entre presencia de microalbuminuria y bronquiolitis moderada. También hubo asociación fuerte entre ingreso a UCI y presencia de microalbuminuria aunque con algunas limitaciones asociadas al tamaño de la muestra.

1.3. Discusión

El uso de este marcador de daño endotelial debe ser estudiado en muestras de pacientes más significativas y con una mayor variedad de pacientes.

1.4. Conclusiones

El estudio da orientación respecto a su posible uso en el escenario de la bronquiolitis moderada. Sin embargo, se hace necesario ampliar el tamaño de la muestra.



MINDEFENSA



2. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Las infecciones respiratorias agudas representan uno de los principales problemas de salud pública, comprendiendo entre 30% y 60% de todas las hospitalizaciones en menores de 5 años. Según los últimos informes del Instituto Nacional de Salud (INS), en los niños menores de cinco años la neumonía es la principal causa de mortalidad teniendo cifras de mortalidad cada año entre 1.4 y 1.6 millones de niños³.

La microalbuminuria ha sido empleada como marcador de compromiso renal en diversas patologías tanto pediátricas como en adultos. Ha sido empleado como indicador de presencia de nefropatía diabética y es predictor de pronóstico en estos pacientes. Igualmente ha sido empleado como predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes con hipertensión arterial pues es indicador de disfunción endotelial^{4,11,12}. En 2012 Spoorenberg et al se interesaron en la medición de la incidencia de proteinuria en adultos con neumonía adquirida en comunidad, evidenciando su positividad y su relación con mayor incidencia de sepsis y de lesión renal aguda⁸.

Durante la búsqueda de la literatura, se evidenció que en la población pediátrica se están llevando a cabo estudios que buscan relacionar la presencia de microalbuminuria con mortalidad en el ámbito de pacientes internados en UCIP. En 2014, Anil et al encontraron una relación entre la sepsis y el aumento de la mortalidad con la presencia de microalbuminuria así como en 2020, Nismath et al lograron evidenciar una correlación positiva entre la presencia de microalbuminuria y la presencia de disfunción orgánica y la necesidad de requerimiento de soporte inotrópico. Este grupo evalúa el papel de la microalbuminuria para establecer pronóstico y lo comparan con otras escalas estándar como la Pediatric Risk of



MINDEFENSA



Mortality (PRISM) y la Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD). El estudio incluyó 84 casos, con media de edad de 1.75 años, la mayoría de ellos con enfermedades de origen respiratorio como son las bronconeumonías y la bronquiolitis (48.8%), el resto con enfermedades infecciosas (25%), cardiovasculares (5.9%), quemaduras (5.9%) y malignidad (4.8%). El 79.8% de la muestra presentó microalbuminuria, con un valor medio de 85 mg/g (rango intercuartil, 41.5–254 mg/g). Para este grupo de investigadores la presencia de microalbuminuria puede ser considerada como un buen predictor de resultados en cuestión de mortalidad y se puede comparar con los obtenidos con otras escalas de mortalidad ^{9, 10}.

Durante el periodo de mayo 2015-2016 se llevó a cabo un estudio en población infantil de la USS Patio Bonito Tintal donde se midió la relación proteinuria/creatinuria al momento del ingreso tras el diagnóstico de bronquiolitis⁷. Los resultados indicaron la presencia de proteinuria positiva en todos los rangos de severidad de la patología (evaluada por escala de Woods Downes). Sin embargo, esto no fue concluyente pues no se encontró una correlación entre la severidad y los valores de la relación proteinuria/creatinuria como posible valor de severidad de esta patología. Se concluye que para estudios posteriores se debe tener presente la necesidad de hacer un análisis estratificado para explorar la correlación de la relación proteinuria/creatinuria y los días de estancia hospitalaria para evaluar si existe confusión o interacción con comorbilidades y/o complicaciones.

En este nuevo estudio se planteó el uso de microalbuminuria como posible predictor de severidad en el contexto de infección respiratoria aguda de la vía aérea inferior. Este marcador ya ha sido empleado en otras patologías como la hipertensión arterial y la nefropatía diabética como predictor de morbilidad debido a su relación con



MINDEFENSA



compromiso endotelial^{5,6}. Se plantea un estudio no invasivo, de bajo costo y rápido de obtener que podría ser de utilidad en ámbitos en los cuales no se dispongan de otro tipo de pruebas.

Como pregunta de investigación se planteó si existe relación entre la presencia de microalbuminuria y la severidad de los pacientes con infección respiratoria aguda baja diagnosticados en servicio de urgencias de la Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente E.S.E USS Hospital Occidente De Kennedy y USS Patio Bonito Tintal entre julio 2021 y octubre 2021.

2.1. Marco teórico

2.1.1. BRONQUIOLITIS

La bronquiolitis constituye una patología respiratoria que compromete la vía aérea inferior de los pacientes. Su prevalencia es mayor en menores de 2 años y cuya causa principal es la infección por el *Virus Sincitial Respiratorio* (VSR)¹⁴.

El cuadro clínico puede ser variado, yendo desde síntomas leves como tos y congestión nasal hasta dificultad respiratoria.

Epidemiología

Esta patología es considerada la primera causa de hospitalización en menores de 1 año de edad ¹⁵, y se ha contabilizado que causa 3.4 millones de hospitalizaciones a nivel mundial anual¹⁴. Se estima una mortalidad anual a nivel mundial de 199000 casos por año, especialmente en países en vía de desarrollo¹⁶.



MINDEFENSA



Gracias a pruebas de detección molecular se ha podido determinar que el principal agente etiológico de esta patología es el *Virus Sincitial Respiratorio* (80% de casos), seguido el *Rhinovirus Humano*. El cuadro clínico suele ser similar, pero se ha observado una mayor severidad en la infección por VSR¹⁶. Otros agentes virales etiológicos engloban: *Metapneumovirus*, *Coronavirus*, *Bocavirus humano*, *Influenza*, *Aadenovirus*, y *Parainfluenza*¹⁶.

En países con estaciones, suele haber un pico de la patología en los meses de primavera (enero a febrero, finaliza en abril). En países sin estaciones suele haber un pico de aparición en los periodos donde bajan las temperaturas como los periodos de lluvia¹⁵.

Se han identificado como factores de exacerbación de la patología aspectos como la polución y la contaminación, así como el uso de trabajo en el entorno del paciente¹⁶.

Patogénesis

Hay varios mecanismos involucrados: edema de la vía aérea, aumento de la producción de moco, necrosis del epitelio respiratorio por injuria citotóxica directa.

El VSR es un virus que se transmite de una persona a otra por medio del contacto de secreciones respiratorias contaminadas e inhalación de gotas. Tiene un periodo de incubación entre 4 y 6 días. Una vez entra en el organismo por medio de la nariz, hay replicación del virus en el epitelio nasal causando una respuesta inmune que involucra tanto linfocitos como granulocitos. La infección se puede extender al tracto respiratorio inferior por la aspiración o deglución de células epiteliales necróticas de la nasofaringe. Una vez la infección alcanza los bronquiolos, hay replicación viral a



MINDEFENSA



este nivel, en donde se suscita la misma respuesta inflamatoria previamente mencionada. Finalmente, secundario a la inflamación y presencia de tejido necrótico hay disminución del calibre de estos bronquiolos con alteraciones en cuanto a su función ciliar. Secundario a todo este proceso puede haber atrapamiento aéreo con hiperinsuflación secundaria y aparición de atelectasias como complicación ^{15, 16, 17, 18, 19}.

Debido a la alteración en cuanto a la relación ventilación/perfusión, encontramos en estos pacientes aparición de hipoxemia con aumento del trabajo respiratorio, con requerimiento en la mayoría de los casos de aporte de oxígeno suplementario ¹⁵. Es importante saber que la patología puede demorar en resolver entre 1 y 3 semanas, con desaparición completa de síntomas, aunque en pacientes con patologías concomitantes se puede extender hasta 4 semanas.

Diagnóstico y cuadro clínico

El diagnóstico de esta patología suele ser clínico, en base a historia clínica y exploración física. No se recomienda la toma de radiografía de tórax, panel viral u otros exámenes para llegar al diagnóstico ¹⁴.

El cuadro clínico suele ser de inicio reciente, con síntomas respiratorios altos como rinorrea o congestión nasal, en algunos casos con fiebre. A medida que progresa la patología aparecen síntomas como tos, estornudos y taquipnea así como signos de dificultad respiratoria tales como tirajes, aleteo nasal o quejido. En algunos pacientes se pueden presentar episodios de apnea o dificultad para la alimentación ^{15, 16, 17}.



MINDEFENSA



El pico máximo de manifestación clínica se ha visto que se presenta entre el 3er y 4to día de patología, sin embargo, esto puede ser variable.

Al examen físico se puede evidenciar aumento del trabajo respiratorio con aleteo nasal y quejido en cuadros severos, además de síntomas de deshidratación en muchos casos. A nivel de la auscultación podemos encontrar crépitos y una fase espiratoria prolongada, además de ruidos transmitidos de vía aérea superior ^{15, 16, 17, 18, 19}.

Para la evaluación de la severidad se aconseja el uso de escalas como la Wood-Downes Modificada por Ferres que se describe a continuación:

Tabla 1. Escala de Wood Downes modificada

Puntaje	0	1	2	3
Cianosis	No	Si		
Ventilación	Buena	Disminuido	Muy disminuida	Tórax silente
Sibilancias	No	Final de espiración	Toda la espiración	Inspiración y espiración
Tiraje	No	Sub/intercostal	Supraclavicular + aleteo nasal	Supraesternal



Frecuencia respiratoria	< 30 respiraciones/min	31-45 respiraciones/min	45-60 respiraciones/min	>60 respiraciones/min
Frecuencia cardiaca	< 120 latidos/minuto	>120 latidos/minuto		
Leve: 1-3, moderada: 4-7, severa: 8-14.				

Evaluación de la severidad

Tras obtener una historia clínica detallada y un examen físico completo, vamos a indagar acerca de factores que nos indiquen severidad en el cuadro actual. Se ha descrito que la edad es uno de los factores de riesgo más importantes, con mayor riesgo entre 1 y 3 meses de edad para deterioro clínico. Igualmente, el antecedente de prematurez, especialmente en menores de 29 semanas de edad gestacional (algunos amplían el rango hasta menores de 32 semanas gestacionales ¹⁶, se debe tener en cuenta ¹⁵. Aparte de lo anterior, tenemos otros factores descritos ¹⁴:

- Historial de apnea
- Frecuencia respiratoria muy acelerada (mayor de 60 respiraciones/minuto)
- Presencia de esfuerzo respiratorio
- Alteración del estado mental
- Oximetría por debajo de 92%
- Capacidad de alimentarse o tomar bebidas



MINDEFENSA



Si un paciente es considerado de alto riesgo y se encuentra inestable, se le debe internar para manejo de vía aérea y vigilancia clínica estricta ante riesgo de deterioro del patrón respiratorio.

Diagnósticos diferenciales ¹⁶

Hay que tener en cuenta varias patologías tanto infecciosas como no infecciosas. Ante la ausencia de síntomas respiratorios altos asociado a síntomas de dificultad respiratoria, hay que descartar la presencia de alguna cardiopatía, anomalías congénitas de la vía aérea como anillos vasculares o presencia de algún objeto extraño en la vía aérea.

Algunas infecciones como la ocasionada por la *Bordetella Pertussis* deberían ser consideradas en cuadros respiratorios severos con tos paroxística o en salvas. Concomitante con la bronquiolitis pueden aparecer infecciones bacterianas como otitis o neumonía, que deben ser tenidas en cuenta.

Manejo

A. Reposición hídrica

Debido a la presencia de afectación respiratoria, tos y secreciones nasales puede haber una disminución de la ingesta de alimentos que puede conllevar a deshidratación secundaria. Se indica alimentación por tomas pequeñas y seguidas para mejor tolerancia y de no ser posible se debe iniciar reposición endovenosa.

B. Soporte respiratorio ¹⁸

Succión nasal



MINDEFENSA



Suplementación de oxígeno: dependiendo del grado de dificultad se debe definir si requiere de administración de alto o de bajo flujo. Las metas de saturación varían entre 90-92%.

C. Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores: se emplean en el contexto de un episodio broncoobstructivo como en el asma, pues causan relajación del músculo liso. Se cree que este tipo de medicamentos podrían mejorar la sintomatología en el contexto de la bronquiolitis a pesar de que el mecanismo fisiopatológico es más de tipo inflamatorio y acumulo de desechos celulares. Se plantea que aquellos niños con antecedente de atopia personal o familiar podrían tener una buena respuesta al manejo con agonistas B2 inhalados. Sin embargo, hay estudios que muestran que su uso frente a placebos no disminuye la necesidad de hospitalización o la duración de la estancia.

Solución salina hipertónica: los hallazgos con respecto a su uso son variados, pues hay estudios que no demuestran beneficios en cuanto a su uso, aunque hay otros que indican que su uso reduce el tiempo de estancia hospitalaria.

Glucocorticoides: no hay suficiente evidencia que soporte su uso como primera línea de manejo

Inhibidores de leucotrienos: no hay beneficio en cuanto a su uso para reducción de estancia hospitalaria

Antibióticos: no se usan como primera línea, en ocasiones suele haber abuso de los antibióticos por hallazgos anormales en la radiografía de tórax pues se puede confundir con algún proceso bacteriano concomitante.



MINDEFENSA



2.1.2. NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Caracterizada por una inflamación del parénquima pulmonar, es la principal causa de muerte en niños menores de 5 años alrededor del mundo en las últimas décadas. Definida clínicamente como la presencia de signos y síntomas de neumonía en un niño previamente sano debido a una infección que fue adquirida por fuera del hospital, definida a nivel patológico como una patología que afecta el parénquima pulmonar secundario a una infección.

Su etiología puede ser variada incluyendo bacterias, virus y hongos, usualmente más común suele ser causada por virus, principalmente por el virus sincitial respiratorio (VSR), pero también por el virus de la parainfluenza 1,2,3 virus de la influenza A y B, adenovirus, rinovirus, metaneumovirus humano, bocavirus humano, coronavirus y enterovirus, entre otros. El *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el principal agente en todos los grupos etarios, aunque su incidencia ha venido en disminución debido a la implementación de programas de vacunación contra este agente ¹³.

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad no son específicas, pueden ser sutiles y varían de acuerdo al grupo de edad, al agente causal y al grado de severidad. En todos los grupos de edad puede presentarse fiebre y tos como manifestación cardinal pero otros síntomas y signos pueden presentarse como: taquipnea, signos de dificultad respiratoria (como aleteo nasal) e hipoxia ¹⁴. La mayoría de los síntomas y signos tienen baja sensibilidad y especificidad salvo por la tos, los estertores, los roncus, las retracciones y el aleteo nasal.

La evolución puede ser tórpida y de inicio temprano como es en el caso de los



MINDEFENSA



neonatos en que la neumonía in útero se manifestará dentro de los primeros 3 días de vida, es común que aparezca tan temprano como momentos después al nacimiento. El tratamiento de esta enfermedad será definido de acuerdo a la posible etiología infecciosa según la edad y según factores de riesgo, así como según los aislamientos logrados ²⁰.

Por el momento faltan estudios para permitir realizar una estratificación de severidad de la enfermedad en niños, sin embargo, también puede diversificarse de acuerdo a si se acompañan de complicación o no tales como los derrames pleurales, empiemas, neumatoceles, neumonía necrosante, abscesos, fístulas broncopleurales, neumotórax y sepsis de origen pulmonar.

2.1.3. MICROALBUMINURIA

La microalbuminuria se define como la excreción urinaria persistente de albúmina. Se trata de un marcador de disfunción endovascular comúnmente conocido por ser un factor predictivo de daño renal (por ejemplo, en la diabetes mellitus tipo 2) que además también puede ser un predictor de eventos cardiovasculares y por tanto de mortalidad. Investigaciones recientes lo han relacionado con patologías respiratorias como es en el caso de la Enfermedad obstructiva crónica encontrándose una relación fuerte entre los niveles de microalbuminuria y eventos cardiovasculares en pacientes con dicha enfermedad, especialmente en pacientes con más síntomas y mayor riesgo a futuro de enfermedad cardiovascular ^{20,21}.

Tanto en condiciones fisiológicas como patológicas se encuentra una relación pulmonar y renal pues ambos órganos pueden ser blanco en distintas enfermedades (por ejemplo, en algunas vasculitis), incluso en la enfermedad renal crónica hay



MINDEFENSA



mayor riesgo de neumonía por lo que en estos pacientes se recomienda la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* y la influenza ^{22,23}.



MINDEFENSA



3. OBJETIVOS

3.1. GENERAL

Estimar la prevalencia de microalbuminuria en pacientes con infección respiratoria aguda baja en la Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente E.S.E USS Hospital Occidente de Kennedy y USS Patio Bonito Tintal del servicio de urgencias y UCIP durante el periodo de tiempo de julio y octubre 2021.

3.2. ESPECÍFICOS

- Caracterizar a la población infantil de la Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente E.S.E USS Hospital Occidente de Kennedy y USS Patio Bonito Tintal de acuerdo a grupo etéreo, sexo y tipo de infección respiratoria aguda baja con la cual ingresaron a la institución.
- Determinar si la presencia de microalbuminuria es factor asociado de severidad de los pacientes con infección respiratoria aguda baja en la Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente E.S.E USS Hospital Occidente de Kennedy y USS Patio Bonito Tintal.



MINDEFENSA



4. METODOLOGÍA

A. Clasificación del diseño del estudio.

Se llevó a cabo un estudio observacional de tipo corte transversal

B. Lugar donde se realizó la investigación.

El estudio se realizó en la Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente E.S.E USS Hospital Occidente de Kennedy y USS Patio Bonito Tintal durante el período comprendido entre julio a octubre de 2021. El estudio fue aceptado por el comité de ética de la Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente.

C. Características de la población estudiada.

Como criterio de inclusión se tomó a todo menor de 18 años de edad del servicio de urgencias o UCIP de la Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente E.S.E USS Hospital Occidente de Kennedy y USS Patio Bonito Tintal durante el tiempo del estudio que cursen con bronquiolitis y neumonía adquirida en la comunidad (viral o bacteriana).

Criterios de exclusión:

- Pacientes que cursen con infección respiratoria baja con diabetes mellitus y/o hipertensión arterial.
- Pacientes que cursen con infección respiratoria baja que tengan antecedente de cardiopatía.



MINDEFENSA



- Pacientes que cursen con infección respiratoria baja que tengan además neumopatía crónica.
- Pacientes que cursen con infección respiratoria baja y tengan antecedente de uropatía obstructiva, nefropatía crónica o enfermedad reumatológica.
- Pacientes cursando con desnutrición.
- No diligenciamiento de consentimiento informado

D. Variables que se midieron en el estudio.

Variable	Definición	Tipo	Nivel de medición	Unidad de medida
Edad	Es el tiempo transcurrido de vida de una persona desde el momento de su nacimiento hasta su actualidad.	Cuantitativo , discreta	Meses cumplidos	Meses
Género	Hace referencia a las expectativas de índole cultural respecto de los roles y comportamientos de hombres y mujeres.	Categorica, nominal, dicotómica.	Femenino Masculino	F M



Peso	Medida de la masa corporal	Cuantitativa , continua	Kilogramos	Kg
Microalbuminuria	Definida como la presencia de albuminuria por encima de 30 mg/g	Cuantitativa , continua		Mg/g
<i>Bronquiolitis</i>				
Leve	1 – 3 puntos en la escala de Wood Downes modificada	Cuantitativa , discreta	Ausente/presente	S/N
Moderada	4 – 7 puntos en la escala de Wood Downes modificada	Cuantitativa , discreta	Ausente/presente	S/N
Severa	8 – 14 puntos en la escala de Wood Downes modificada	Cuantitativa , discreta	Ausente/presente	S/N
<i>Neumonía</i>				
Neumonía complicada	Con compromiso extrapulmonar	Categórica nominal	Sí No	S/N
No Complicada	Sin compromiso extrapulmonar	Categórica nominal	Sí No	S/N



MINDEFENSA



Requerimiento de UCIP	Estancia en UCIP	Categórica nominal	Sí No	S/N
Días de hospitalización en UCI	Días de hospitalización luego de 24 horas de estancia	Cuantitativa , discreta	Días	días
Días de hospitalización en piso	Días de hospitalización luego de 24 horas de estancia	Cuantitativa , discreta	Días	días

E. Aspectos del proceso de medición y seguimiento.

Se solicitó autorización para la toma de muestra al padre/madre o cuidador del paciente, mediante firma de consentimiento informado. Se les proporcionó información respecto al estudio y sus implicaciones.

Con apoyo del personal de enfermería de la institución de internación del paciente, se procedió a toma de muestra de orina aislada bajo metodología de recolección espontánea. Posteriormente se envió la muestra de orina para procesamiento de microalbuminuria a la USS Galán (por convenio de laboratorios). En dicha institución la muestra se procesó por medio de test in vitro con prueba inmunoturbidimétrica ALBT Tina-quant Albumin Gen.2 para determinación cuantitativa de albúmina en orina en los sistemas Roche/Hitachi.



MINDEFENSA

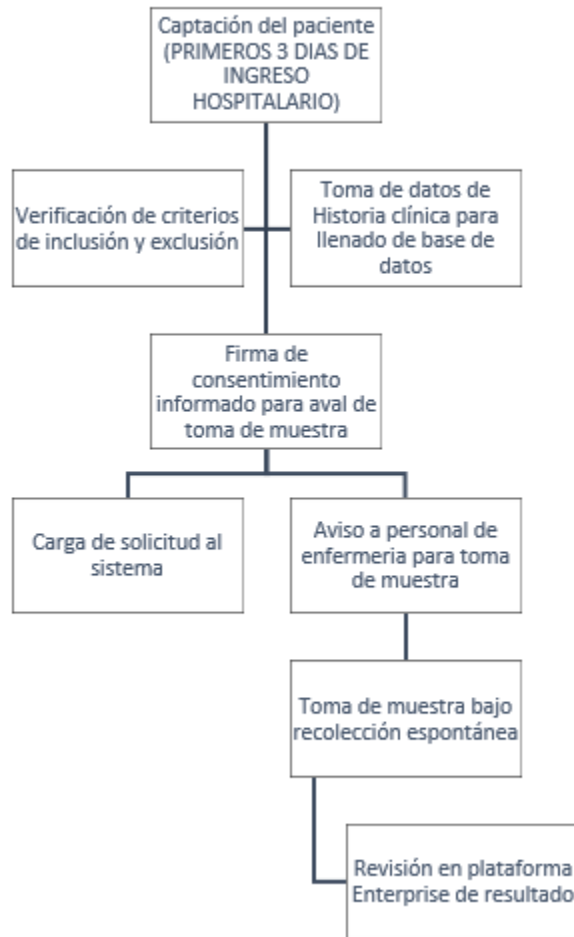


F. Muestra

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra para la frecuencia en la población para el factor de corrección de la población finita o fep igual a 300, con una frecuencia hipotética del factor del resultado en la población (p) de 50%+/-5 y además se tomó el 50% como límites de confianza.

Se realizó el cálculo de $n = \frac{EDFF \cdot Np(1-p)}{[(d2/Z2 \cdot 1-\alpha/2 \cdot (N-1) + p \cdot (1-p))]}$ y se obtuvo un tamaño de muestra de 169 para un intervalo de confianza del 95%.

El flujograma de procesos fue el siguiente,





MINDEFENSA



Cronograma de actividades											
ACTIVIDAD	PRIMER SEMESTRE 2020					SEGUNDO SEMESTRE 2020					
	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12
Preparación idea de investigación											
Revisión de bibliografía											
Elaboración de anteproyecto											
Sustentación de anteproyecto											
Aprobación de anteproyecto											
Ajuste y definición de proyecto											
ACTIVIDAD	PRIMER SEMESTRE 2021					SEGUNDO SEMESTRE 2021					
	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12
Revisión de proyecto											
Presentación de proyecto al comité de la Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente E.S.E USS Kennedy											
Aceptación de proyecto por parte del comité de ética											
Diseño de instrumento de recolección de datos											
Toma de muestra											
Recolección de datos de los pacientes											
Análisis estadístico de los resultados											
Presentación de los resultados											
Entrega de documentos finales											
Sustentación											



MINDEFENSA



5. PLAN DE ANÁLISIS

Se realizó una revisión individualizada de cada historia clínica de los pacientes captados, con el fin de confirmar criterios de exclusión. De igual manera se revisaron diagnósticos de ingreso y de egreso para verificar concordancia entre estos.

Se realizó una plantilla en plataforma Excel donde se consignaron las variables planteadas de análisis con el fin de estandarizar la base de datos.

Las variables cuantitativas se analizaron mediante medidas de frecuencia, tendencia central y dispersión; los datos categóricos mediante proporciones o porcentajes. Los supuestos de distribución normal en las variables de razón fueron evaluados con el test no paramétrico de Shapiro-Wilk. Los análisis bivariados fueron analizados con el estadístico de Chi² y test exacto de Fisher.

Según la naturaleza de la distribución de las variables de razón, se aplicaron las pruebas estadísticas de t-student o U de Mann Whitney. En el contraste de hipótesis se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.



MINDEFENSA



6. ASPECTOS ÉTICOS

El desarrollo del presente estudio se ajustó a los principios señalados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Informe Belmont, Pautas CIOMS y la normativa Colombiana establecida por la Resolución 8430 de 1993 por la que se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y para este caso en particular, la protección de datos clínicos derivados del manejo de la historia clínica reglamentada por la Resolución 1995 de 1999 y la Ley Estatutaria de habeas data 1581 de 2012 por la cual se dictan las disposiciones generales para la protección de datos personales sancionada mediante la Ley 1581 de 2012 y reglamentada por el Decreto Nacional 1377 del 2013 que regula el manejo adecuado de datos sensibles.

Fue presentado al comité de Investigación de la Subred Integrada de Servicios de Salud Suroccidente para su concepto.

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, el presente estudio se ajusta a la definición de investigación “riesgo mínimo” que expone en su artículo 11 literal: *“b. Investigación con riesgo mínimo: Son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, termografías, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, recolección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado*



MINDEFENSA



de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a grupos o individuos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución.”

De acuerdo con su perfil de riesgo y el tipo de variables que se midieron, se consideró que el estudio requirió firma de consentimiento informado, tal como lo contempla el artículo 16 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.



MINDEFENSA



7. RESULTADOS

7.1. Caracterización de la población y prevalencia de microalbuminuria

Inicialmente fueron captados 211 pacientes en el lapso de tiempo propuesto para toma de muestras, sin embargo, solo se obtuvo un total de 177 de muestras. De ese total de pacientes, 68 fueron de sexo femenino correspondiente al 38.4% de la muestra, y 109 de sexo masculino, correspondiente al 61.6% de la muestra. El promedio de edad de la muestra fue de 12 ± 22 meses así como una mediana de 22 meses, el rango intercuartil estuvo entre 2 meses y 59 meses (Tabla 1).

El peso promedio de nuestra muestra fue de 8.49 kilogramos (kg), con una desviación estándar de 5.46 y una mediana de 7.4 kg, con un rango intercuartil entre 5.7 kg y 16.3 kg (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de variables categóricas de la población estudiada

	Med ia	Desviación estándar	Media na	RIQ
Edad (meses)	12	22	5	2 -59
Peso (kg)	8.49	5.46	7.40	5.70 -16.30
Estancia en hospitalización (días)	5	3	4	3- 11



Las variables de caracterización de la población dadas por la edad, el peso y el sexo se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Descriptivo categórico de la población

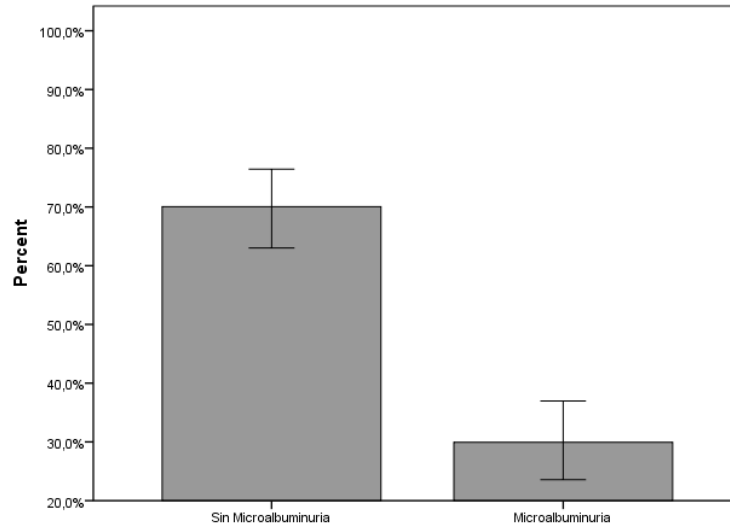
	n	(%)	(IC 95%)	
SEXO				
Femenino	68	(38,4)	(26,9	50,0)
Masculino	109	(61,6)	(52,5	70,7)
ESTANCIA UCI				
Ausencia	175	(98,9)	(97,3	100,4)
Presencia	2	(1,1)	(0,0	15,8)
BRONQUIOLITIS				
Ausencia	40	(22,6)	(9,6	35,6)
Presencia	137	(77,4)	(70,4	84,4)
BRONQUIOLITIS LEVE				
Ausencia	75	(42,4)	(31,2	53,6)
Presencia	102	(57,6)	(48,0	67,2)
BRONQUIOLITIS MODERADA				
Ausencia	144	(81,4)	(75,0	87,7)
Presencia	33	(18,6)	(5,4	31,9)
BRONQUIOLITIS SEVERA				
Ausencia	175	(98,9)	(97,3	100,4)
Presencia	2	(1,1)	(0,0	15,8)



NEUMONIA					
	Ausencia	133	(75,1)	(67,8	82,5)
	Presencia	44	(24,9)	(12,1	37,6)
NEUMONIA NO COMPLICADA					
	Ausencia	137	(77,4)	(70,4	84,4)
	Presencia	40	(22,6)	(9,6	35,6)
NEUMONIA COMPLICADA					
	Ausencia	173	(97,7)	(95,5	100,0)
	Presencia	4	(2,3)	(0,0	16,8)
MICROALBUMINURIA					
	Ausencia	124	(70,1)	(0,0	78,1)
	Presencia	53	(29,9)	(17,6	42,3)

La prevalencia de microalbuminuria determinada en valores absolutos como microalbuminuria por encima de 30 mg/g fue de 29.9% [IC 95% (17.6, 42.3)] (Figura 1).

Figura 1. Porcentaje de pacientes con y sin microalbuminuria



Error bars: 95% CI

Tabla 3. Variables y asociación con microalbuminuria

		Sin Microalbuminuria		Microalbuminuria		Valor p
		n	%	n	%	
SEXO	FEMENINO	43	34.7%	25	47.2%	0.118
	MASCULINO	81	65.3%	28	52.8%	
ESTANCIA UCI	Ausencia	124	100.0%	51	96.2%	0.030



	Presencia	0	0.0%	2	3.8%	
BRONQUIOLITIS	Ausencia	32	25.8%	8	15.1%	0.119
	Presencia	92	74.2%	45	84.9%	
BRONQUIOLITIS LEVE	Ausencia	52	41.9%	23	43.4%	0.857
	Presencia	72	58.1%	30	56.6%	
BRONQUIOLITIS MODERADA	Ausencia	106	85.5%	38	71.7%	0.031
	Presencia	18	14.5%	15	28.3%	
BRONQUIOLITIS SEVERA	Ausencia	123	99.2%	52	98.1%	0.553
	Presencia	1	0.8%	1	1.9%	
NEUMONÍA	Ausencia	91	73.4%	42	79.2%	0.409
	Presencia	33	26.6%	11	20.8%	
	Ausencia	93	75.0%	44	83.0%	0.785

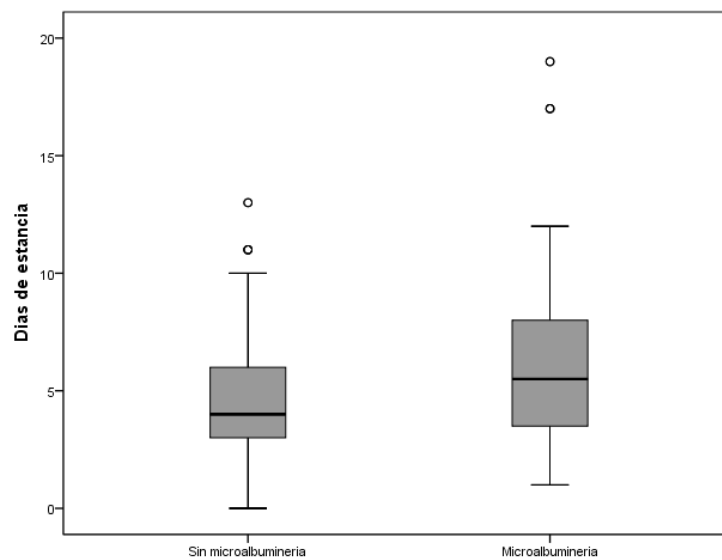


NEUMONÍA NO COMPLICADA	Presencia	31	25.0%	9	17.0%	
NEUMONÍA COMPLICADA	Ausencia	122	98.4%	51	96.2%	0.376
	Presencia	2	1.6%	2	3.8%	

1.

El promedio de estancia hospitalaria en promedio fue de 5 días con un promedio de estancia de 3 días y una mediana de 4 días, con un rango intercuartil entre 3 días y 11 días (Figura 2).

Figura 2. Días de hospitalización según presencia de microalbuminuria





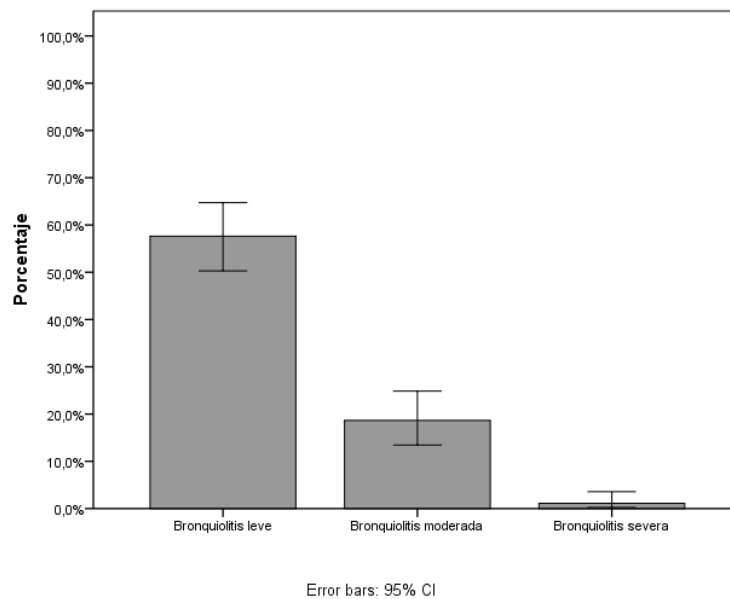
MINDEFENSA



De 177 pacientes sólo 2 pacientes requirieron manejo en cuidados intensivos pediátricos, lo cual correspondió a 1.1% de la muestra con un IC 95% [0, 15.8]

El total de pacientes que ingresaron al estudio con diagnóstico de bronquiolitis corresponde al 77.4% [IV 95% (70.4, 84.4)] y con diagnóstico de neumonía ingresaron 24.9% [IC 95% (12.1, 37.6)]. De la muestra total de los pacientes cursaron con bronquiolitis leve el 57.6% [IC 95% (48, 67.2)], el 18.6% cursaron con bronquiolitis moderada [IC 95% (5.4, 31.9)], el 1.1% cursaron con bronquiolitis severa [IC 95% (0, 15.8)], el 22.6% con neumonía no complicada [IC 95% (9.6, 35.6)] y el 2.3% con neumonía complicada [IC 95% (0, 16.8)].

Figura 3. Distribución de bronquiolitis según severidad

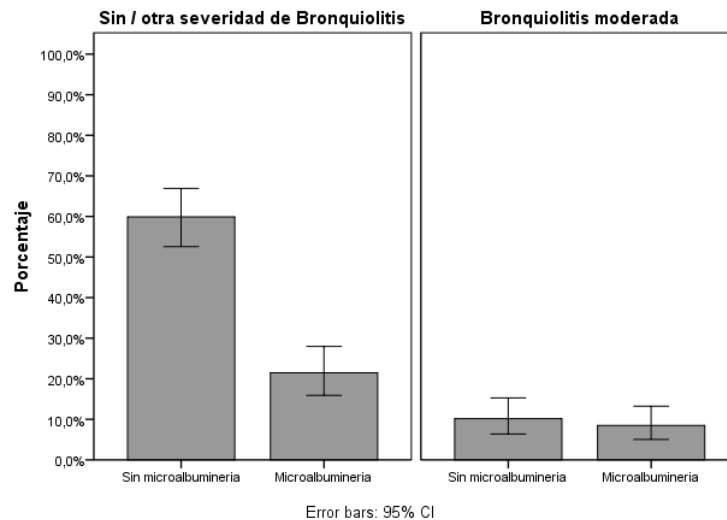




7.2. Análisis Bivariado: Presencia de microalbuminuria y su relación con la severidad de bronquiolitis y neumonía

Si bien el tamaño de la muestra fue pequeño, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de microalbuminuria y los días de hospitalización ($p= 0.02$) así como con la presencia de bronquiolitis moderada ($p= 0.031$).

Figura 4. Relación entre microalbuminuria y bronquiolitis moderada



No se encontró diferencia entre la presencia o ausencia de microalbuminuria con las variables de sexo, bronquiolitis leve ($p= 0.857$), bronquiolitis severa ($p= 0.553$), neumonía ($p= 0.409$), neumonía no complicada ($p= 0.785$) y neumonía complicada ($p= 0.376$). (Tabla 2).



MINDEFENSA



Se encontró que los niveles de microalbuminuria tuvieron una tendencia a ser mayores en los pacientes que estuvieron en cuidado intensivo pediátrico con respecto a quienes no lo estuvieron ($p= 0.057$), no se encontró relación entre los niveles de microalbuminuria y las demás variables (bronquiolitis leve, moderada y severa, o neumonía complicada y no complicada).

Tabla 4. Comparación de niveles de microalbuminuria según características clínicas

		RESULTADO MICROALBUMINURIA			Valor p
		Mediana	RIQ		
SEXO	Femenino	18.25	0.00	38.65	0.654
	Masculino	17.70	2.60	30.20	
ESTANCIA UCI	Ausencia	17.70	0.00	32.50	0.057
	Presencia	78.00	40.4 0	115.6 0	
BRONQUIOLITIS	Ausencia	11.45	0.00	23.65	0.136
	Presencia	18.90	0.00	35.10	
BRONQUIOLITIS LEVE	Ausencia	16.90	0.00	38.10	0.975
	Presencia	18.85	0.00	31.90	

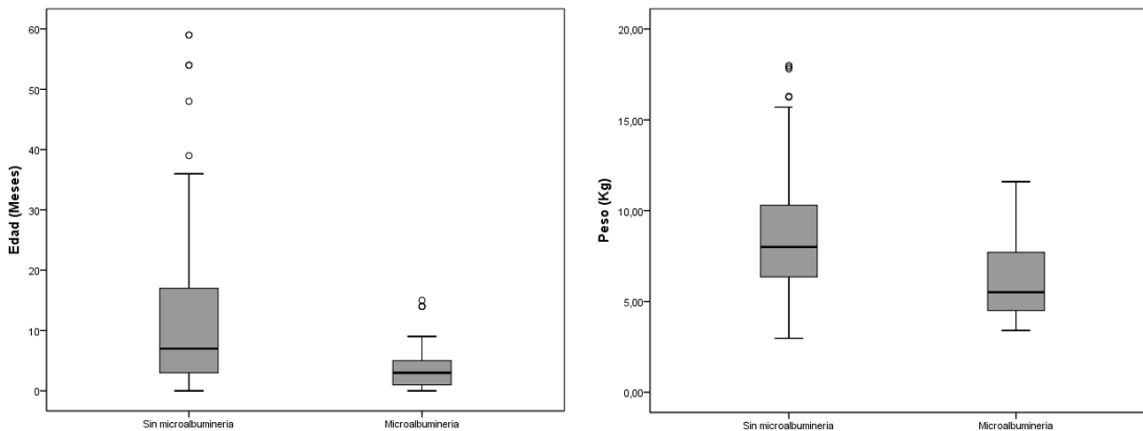


BRONQUIOLITIS MODERADA	Ausencia	17.65	0.00	30.40	0.101
	Presencia	27.00	10.40	61.90	
BRONQUIOLITIS SEVERA	Ausencia	17.70	0.00	33.00	0.211
	Presencia	68.35	21.10	115.60	
NEUMONIA	Ausencia	18.90	0.00	36.50	0.262
	Presencia	12.95	0.00	27.40	
NEUMONIA NO COMPLICADA	Ausencia	18.90	0.00	37.10	0.134
	Presencia	11.45	0.00	23.95	
NEUMONIA COMPLICADA	Ausencia	17.70	0.00	32.50	0.341
	Presencia	32.85	10.75	364.30	

Realizado mediante Prueba de U de Mann-Whitney

Con respecto a las variables cuantitativas, se encontró relación con la presencia de microalbuminuria. Se encontró que los pacientes con presencia de microalbuminuria tuvieron una tendencia estadísticamente significativa a ser más jóvenes con respecto a los que no presentaron microalbuminuria con una mediana de edad de 3 meses con un rango intercuartil entre 1 mes y 5 meses de edad ($p=0.0001$).

Figura 5. Relación entre edad y peso con microalbuminuria



Igualmente, aquellos sujetos con menor peso, tuvieron mayor presencia de microalbuminuria con una mediana de peso de 5.51 kg y un rango intercuartil entre 4.5 kg y 7.7 kilos ($p= 0.0001$) (Figura 5). Quienes tuvieron valores positivos de microalbuminuria tuvieron una tendencia a requerir más días de estancia hospitalaria, con una mediana de 6 días y un rango intercuartil entre 4 y 8 días ($p= 0.02$).

Los pacientes que presentaron microalbuminuria presentaron un peso menor estadísticamente significativo con respecto a los pesos de los pacientes que no presentaron microalbuminuria. En adición, se encontró que este mismo comportamiento se encontró en la presencia o ausencia de bronquiolitis moderada, donde los pacientes con menor peso también fueron los que presentaron el evento. No se presentaron desenlaces fatales durante el estudio.



MINDEFENSA



8. DISCUSIÓN

Con base en los resultados, se obtuvo una muestra heterogénea de pacientes. Si bien se podría decir que la prevalencia de microalbuminuria en la muestra analizada fue baja, del 29.9%, en comparación a estudios previos en que se han encontrado prevalencias alrededor del 79%¹⁰, se obtuvieron resultados concluyentes en el contexto de pacientes ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis moderada ($p=0.031$).

La mayoría de los pacientes captados en este estudio tuvieron el diagnóstico de bronquiolitis (77.4% vs 24.9% con neumonía), de los cuales la mayoría estuvieron clasificados clínicamente como bronquiolitis leve. En estos pacientes no se encontró diferencia entre la presencia o ausencia de microalbuminuria ($p=0.857$), tampoco en los pacientes con bronquiolitis severa ($p=0.553$). Sin embargo, se considera que este último resultado puede representar un falso negativo en tanto que el número de casos fue significativamente inferior respecto al número de casos presente en las demás clasificaciones de severidad.

Entre los años 2015 y 2016, Vélez ⁷ estudia la correlación de proteinuria/creatinuria en pacientes con bronquiolitis en las mismas instituciones de la Subred⁷ donde fue realizado este estudio. Su muestra tuvo principalmente pacientes clasificados con bronquiolitis aguda moderada sin embargo no identificaron correlación entre la severidad de la enfermedad con la relación proteinuria/creatinuria, pues los pacientes con estadios leves también presentaron relaciones elevadas. Cabe aclarar que en ambos estudios hubo una muestra poco significativa de pacientes con bronquiolitis severa. Sin embargo, con base en los hallazgos del estudio actual, se puede proponer que el uso de microalbuminuria podría resultar más confiable



MINDEFENSA



que la medición de la relación proteinuria/creatinuria respecto a su asociación con severidad de enfermedad.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que dado los hallazgos del estudio previo ⁷ se buscó ampliar el rango etario de inclusión en el estudio al incluir el diagnóstico de neumonía, pues estudios previos dentro de la subred sólo habían incluido pacientes con bronquiolitis ⁷. Sin embargo, se sigue observando que los grupos etarios con mayor compromiso endotelial dado por presencia de microalbuminuria, siguen siendo los menores de 24 meses, específicamente menores de 6 meses.

El grupo de estudio de *Nismath* ¹⁰ estudió la validez de microalbuminuria asociado al uso de escalas de mortalidad en UCIP para predecir resultados clínicos respecto a mortalidad ¹⁰. Ellos encontraron que dicho marcador tuvo un papel estadísticamente significativo en cuanto a predicción de requerimiento de uso de inotrópicos y disfunción orgánica, además tuvo una buena correlación con la duración de estancia en UCIP. Sin embargo, la muestra de pacientes de dicho estudio comprendió patologías de todo tipo, no solo respiratorias. Dentro de sus conclusiones consideran que la microalbuminuria se podría tener en cuenta como una buena herramienta para predicción de mortalidad sugiriendo ampliar el número de estudios futuros especialmente en pacientes cursando con sepsis.

Estos hallazgos se podrían extrapolar a los de este estudio. Los niveles de microalbuminuria tuvieron una tendencia a ser mayores en los pacientes que estuvieron en cuidado intensivo pediátrico (UCIP) con respecto a quienes no estuvieron en UCIP ($p=0.057$) aunque solo el 1.1% de la población estudiada



MINDEFENSA



requirió ingreso a UCIP lo cual podría corresponder a un sesgo de muestreo al tener pocos pacientes en la categoría de ingreso a UCIP.

Para futuros estudios sería importante plantear una muestra más grande de pacientes en UCIP para poder determinar con mayor veracidad la asociación de severidad con la presencia de microalbuminuria. En la población estudiada, no se presentaron desenlaces fatales por lo que no se observó asociación con microalbuminuria y mortalidad.

Respecto a otros limitantes del estudio, se observó que la prevalencia de microalbuminuria fue baja. La muestra pequeña obtenida, especialmente con respecto al número de casos de bronquiolitis severa, es uno de los posibles limitantes que se tienen en el presente estudio. Si bien se analizaron todos los ingresos de pacientes cursando con bronquiolitis, aquellos que consultaron al servicio de urgencias durante el periodo de toma de muestra se clasificaron como bronquiolitis leve y moderada, por cuanto esto se considera una posible causa del porqué se pudo haber obtenido una prevalencia baja de microalbuminuria.

Adicionalmente se debe mencionar que una de las dificultades del estudio fue la recolección de muestras a cargo del personal de enfermería. Al ser una muestra espontánea que debía ser tomada con bolsa de recolección, se observaron dificultades técnicas para la colocación y obtención de muestra de orina. Esto pudo incidir en la cantidad de pacientes que tuvieron egreso médico antes de que se pudiera realizar la recolección de la muestra (total de 34 pacientes). Estas dificultades también prolongaron los días de recolección de muestra con respecto al ingreso del paciente al estudio, teniendo un tiempo de toma de entre 3 a 6 días posterior a la solicitud de realización de la toma de muestra de microalbuminuria.



MINDEFENSA



Para futuros estudios esto debería ser tenido en cuenta pues puede alterar el tamaño de muestra y suponer un sesgo de resultados.

9. CONCLUSIONES

Si bien la proporción de pacientes con reporte de microalbuminuria no fue significativa respecto a la muestra, se encontró una mayor correlación de ésta con grado de severidad de bronquiolitis en comparación al uso de proteinuria/creatinuria.

Hubo una clara asociación entre la presencia de microalbuminuria y la bronquiolitis moderada, pudiendo tener relación con daño endotelial y mayor compromiso clínico.

No obstante, se sugiere ampliar el tamaño de muestra respecto a bronquiolitis severa y neumonía complicada, pues se pudo haber presentado un falso negativo en estas categorías de mayor severidad clínica.

Por lo anterior, la microalbuminuria podría llegar a utilizarse como marcador de severidad, predictor de días de hospitalización y de requerimiento en UCIP, teniendo en cuenta las limitaciones en la toma de muestra y la necesidad de una población más heterogénea que incluya una mayor proporción de pacientes con mayor clasificación clínica de severidad.

También se sugiere plantear una comparación con patologías que no sean únicamente respiratorias, como se ha realizado en estudios previos.



MINDEFENSA





MINDEFENSA



10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Henao, C. Gomez, M.E. Carrillo, Mh, Moran Lm. Enfermedad Respiratoria Aguda En Menores De 5 Años Atendidos En Un Centro De Salud, Cali-Colombia, 67–74
2. Foro De Las Sociedades Respiratorias Internacionales. El Impacto Global De La Enfermedad Respiratoria – Segunda Edición. México, Asociación Latinoamericana De Tórax, 2017.
3. Semanal, B.E. (2020). Eventos De Interés En Salud Pública Procedentes Del Exterior, Colombia , 2019
4. Marcon, D., Tagetti, A., Fava, C. (2019). Subclinical Organ Damage In Children And Adolescents With Hypertension : Current Guidelines And Beyond. High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/S40292-019-00345-1>
5. Disease, R. (2017). The Role Of Novel Biomarkers In Predicting Diabetic Nephropathy : A Review, 221–231.
6. Flynn, J. T. (N.D.). Microalbuminuria In Children With Primary Hypertension, 1–4. <https://doi.org/10.1111/Jch.12858>
7. Vélez, C. (2017). Correlación De Proteinuria En Pacientes Con Bronquiolititis En El Hospital Occidente De Kennedy Iii Nivel E.S.E Bogotá De Mayo 2015 A Mayo De 2016, 1–45.
8. Spoorenberg M.C.. . Meijvis Sabine C.A. Navis Gerjan. Ruven Henk J.. Biesma Douwe H.. Grutters Jan C.. Bos Willem Jan W. Incidence And Predictive Value Of Proteinuria In Community-Acquired Pneumonia. Nephron Clin Pract 2012;122:67–74
9. Anil, A. B., Anil, M., Yildiz, M., Can, F. K., Bal, A., Gokalp, G., ... Helvacı, M. (2014). The Importance Of Microalbuminuria In Predicting Patient Outcome



MINDEFENSA



- In A Picu, 15(5), 1–6. <https://doi.org/10.1097/Pcc.000000000000113>
10. Nismath, S., Rao, S. S., Baliga, B. S., Kulkarni, V., & Rao, G. M. (2020). Comparative Validity Of Microalbuminuria Versus Clinical Mortality Scores To Predict Pediatric Intensive Care Unit Outcomes, 63(1), 20–24.
 11. Gosling, P., Czyz, J., Nightingale, P., & Manji, M. (2006). Microalbuminuria In The Intensive Care Unit: Clinical Correlates And Association With Outcomes In 431 Patients*, 34(8). <https://doi.org/10.1097/01.Ccm.0000228914.73550.Bd>
 12. Singh, A., & Satchell, S. C. (2011). Microalbuminuria: Causes And Implications, 1957–1965. <https://doi.org/10.1007/S00467-011-1777-1>
 13. Esposito S. (2019) Defining The Aetiology Of Paediatric Community-Acquired Pneumonia: An Unsolved Problem, Expert Review Of Respiratory Medicine, 13:2, 153-161, Doi: 10.1080/17476348.2019.1562341
 14. Kou M, Hwang V, Ramkellawan N. Bronchiolitis: From Practice Guideline To Clinical Practice. Emerg Med Clin North Am. 2018;36(2):275-286. Doi:10.1016/J.Emc.2017.12.006
 15. Silver Ah, Nazif Jm. Bronchiolitis. Pediatr Rev. 2019;40(11):568-576. Doi:10.1542/Pir.2018-0260
 16. Florin Ta, Plint Ac, Zorc Jj. Viral Bronchiolitis. Lancet. 2017;389(10065):211-224. Doi:10.1016/S0140-6736(16)30951-5
 17. Meissner Hc. Viral Bronchiolitis In Children. N Engl J Med. 2016;374(1):62-72. Doi:10.1056/Nejmra1413456
 18. Karampatsas K, Kong J, Cohen J. Bronchiolitis: An Update On Management And Prophylaxis. Br J Hosp Med (Lond). 2019;80(5):278-284. Doi:10.12968/Hmed.2019.80.5.278
 19. Jartti T, Smits Hh, Bønnelykke K, Et Al. Bronchiolitis Needs A Revisit: Distinguishing Between Virus Entities And Their Treatments. Allergy.



MINDEFENSA



- 2019;74(1):40-52. Doi:10.1111/All.13624
20. Leung, A., Wong, A., & Hon, K. L. (2018). Community-Acquired Pneumonia In Children. *Recent Patents On Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 12(2), 136–144. <https://doi.org/10.2174/1872213x12666180621163821>
21. Casanova C, De Torres Jp, Navarro J, Aguirre-Jaíme A, Toledo P, Cordoba E, Baz R, Celli Br. Microalbuminuria And Hypoxemia In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Oct 15;182(8):1004-10. Doi: 10.1164/Rccm.201003-0360oc. Epub 2010 Jun 17. Pmid: 20558625.
22. Bozkus F, Dikmen N, Samur A. Microalbuminuria In Subjects With Copd: Relationship To The New Version Of Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease Staging. *Respir Care*. 2017 Mar;62(3):307-314. Doi: 10.4187/Respcare.05168. Epub 2016 Dec 13. Pmid: 27965420.
23. Sorino, C., Scichilone, N., Pedone, C. Et Al. When Kidneys And Lungs Suffer Together. *J Nephrol* 32, 699–707 (2019). <https://doi.org/10.1007/S40620-018-00563-1>