

ORIGINAL

El exceso de peso como factor de riesgo para infecciones virales respiratorias más graves en menores de edad: estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados



Camila Cáceres^a, Macarena Castillo^a, Karin Carrillo^a, Cecilia V. Tapia^{b,◇}, Gustavo Valderrama^{c,◇◇}, César Maquilón^d, Daniela Toro-Ascuy^a, Francisco Zorondo-Rodríguez^e y Loreto F. Fuenzalida^{a,*}

^a Facultad de Ciencias de la Salud, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile

^b Dirección Médica, Clínica Dávila, Santiago, Chile

^c Urgencia Materno-Infantil, Clínica Dávila, Santiago, Chile

^d Unidad Broncopulmonar adulto, Clínica Dávila, Santiago, Chile

^e Departamento de Gestión Agraria, Universidad de Santiago de Chile, Chile

Recibido el 24 de febrero de 2023; aceptado el 3 de mayo de 2023

Disponible en Internet el 8 de junio de 2023

PALABRAS CLAVE

Exceso de peso;
Obesidad;
Menores de edad;
Virus respiratorios;
Gravedad clínica

Resumen

Antecedentes: La prevalencia de obesidad se ha incrementado dramáticamente en menores de edad a nivel mundial. La obesidad ha sido reconocida como un factor de riesgo para infecciones respiratorias virales más graves, principalmente en adultos.

Objetivo: Estudiar la relación entre exceso de peso (obesidad y sobrepeso) y gravedad clínica en menores de edad hospitalizados con infecciones respiratorias agudas de origen viral.

Métodos: Se analizaron 143 historias clínicas electrónicas de menores entre 2 y 18 años hospitalizados por infección respiratoria aguda en Clínica Dávila (2014-2018), registrando los virus respiratorios detectados al momento de la hospitalización, peso y estatura. El estado nutricional se estimó mediante las puntuaciones Z o índice de masa corporal, según edad.

Resultados: Ochenta y tres menores (58%) fueron positivos a más de un virus respiratorio. El principal virus detectado en mono infección fue adenovirus (9,8%), seguido de virus respiratorio sincitial (7,7%) y virus parainfluenza (7,7%). No hubo fallecidos. Los pacientes con obesidad presentaron más días de hospitalización ($p=0,04$), de oxigenoterapia ($p=0,03$) y de ventilación

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: lfuenzalidai@uautonoma.cl (L.F. Fuenzalida).

◇ Dirección actual: Laboratorio Clínico Bionet, Santiago, Chile.

◇◇ Dirección actual: Departamento de Pediatría, Red Salud, Santiago, Chile.

mecánica ($p < 0,001$), así como mayor probabilidad de requerimiento de ventilación mecánica ($p = 0,001$) y de ingreso a UCI ($p = 0,003$) comparado con los menores con normopeso. Los pacientes con sobrepeso presentaron más días de ventilación mecánica ($p < 0,001$) que los pacientes con normopeso. No se encontraron diferencias significativas entre presencia de coinfección viral y estado nutricional.

Conclusión: El exceso de peso se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad causada por la infección respiratoria viral en menores de edad hospitalizados.

© 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Overnutrition;
Obesity;
Children;
Respiratory viruses;
Respiratory viral
coinfection;
Clinical severity

Overnutrition as a risk factor for more serious respiratory viral infections in children: A retrospective study in hospitalized patients

Abstract

Background: The prevalence of obesity has increased dramatically in children worldwide. Obesity has been recognized as a risk factor for more serious viral respiratory infections, mainly in adults.

Objective: To study the relationship between overnutrition (obesity and overweight) and clinical severity in children hospitalized with acute respiratory infections of viral origin.

Methods: One hundred and forty-three clinical records of children between 2 and 18 years old hospitalized for acute respiratory infection at Clínica Dávila (2014-2018) were analyzed, recording the respiratory viruses detected at the time of hospitalization, weight, and height. Nutritional status was estimated using Z score or body mass index, according to age.

Results: Eighty-three children (58%) were positive for more than one respiratory virus. The main virus detected in monoinfection was adenovirus (9.8%), followed by respiratory syncytial virus (7.7%) and parainfluenza virus (7.7%). There were no deaths. Patients with obesity presented more days of hospitalization ($P = .04$), oxygen therapy ($P = .03$) and mechanical ventilation ($P < .001$), as well as a higher probability of requiring mechanical ventilation ($P = .001$) and of ICU admission ($P = .003$) compared with children with normal weight. Patients with overweight presented more days of mechanical ventilation ($P < .001$) than patients with normal weight. No significant differences were found between the presence of viral coinfection and nutritional status.

Conclusion: Overnutrition is associated with greater severity of viral respiratory infection in hospitalized children.

© 2023 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia mundial de obesidad infantil ha aumentado drásticamente en las últimas 3 décadas, siendo un grave problema a nivel mundial¹. En los países de América Latina y El Caribe, el 61% de las mujeres tienen sobrepeso. En México y Chile más del 75% de la población femenina tiene sobrepeso. De manera similar, el 53% de los hombres en los países de América Latina y El Caribe tienen sobrepeso. Chile encabeza la región con un 74% de su población masculina con sobrepeso, seguido de México (70%) y Argentina (66%)². Por otra parte, la obesidad infantil ha aumentado significativamente en nuestro país, donde el 45% de los menores de 18 años de edad presenta exceso de peso (sobrepeso y obesidad) que es considerablemente más alto que el promedio de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), de alrededor de un 25%³.

La obesidad se caracteriza por un desequilibrio en los niveles hormonales y concentraciones plasmáticas de glucosa y lípidos⁴, además de considerarse como un estado

crónico de inflamación con implicaciones sistémicas para la inmunidad⁵. Esta enfermedad es reconocida como la base para el desarrollo de múltiples enfermedades tanto en adultos como en niños. Debido a que la obesidad ha aumentado en los últimos años, la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 ha aumentado hasta el 25-45% de todos los jóvenes diagnosticados con diabetes⁶. Por otra parte, se estima que el 30% de las enfermedades coronarias y los accidentes cerebrovasculares isquémicos y casi el 60% de las enfermedades hipertensivas en los países desarrollados se atribuyen a un índice de masa corporal excesivo e hipercolesterolemia^{7,8} y recientemente asociada a la gravedad del curso clínico en infecciones respiratorias virales⁹. La actual pandemia de SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) dejó en evidencia el impacto de la obesidad en la gravedad de la infección viral. Los pacientes con obesidad tienen más probabilidad de ser hospitalizados con COVID-19, mayor riesgo de ventilación mecánica y muerte¹⁰. Según el último reporte del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), la obesidad se presenta como una de las principales comorbili-

dades en pacientes con COVID-19, reportando presencia de obesidad en un 5,8% de los pacientes hospitalizados y en un 1,4% de los no hospitalizados¹¹. Al igual que para la infección por SARS-CoV-2, los pacientes obesos con influenza tienen un mayor riesgo de hospitalización y muerte, una estadía y duración de ventilación mecánica más prolongadas que los pacientes con peso normal^{12,13}. En el caso de Chile, un estudio realizado en adultos hospitalizados por influenza A H1N1 2009 concluyó que los pacientes obesos deben ser monitorizados de cerca ya que tienen un alto riesgo de fracaso clínico¹⁴.

Las infecciones respiratorias agudas son un problema de salud pública importante, con una morbimortalidad significativa en niños menores de 2 años^{15,16}. Entre los principales virus clásicos causantes de infecciones respiratorias agudas en niños se encuentran: virus respiratorio sincitial (VRS), virus parainfluenza (1 a 4), virus influenza, adenovirus (AdV), rinovirus (RV) humano, metapneumovirus humano, coronavirus humanos (HKU1, NL63, 229E y OC43), enterovirus (EV) humano y bocavirus humano^{16,17}. Si bien existen diversos estudios que relacionen el estado nutricional y severidad de COVID-19 en niños¹⁸⁻²², en el caso de los virus respiratorios clásicos, esta relación ha sido menos estudiada^{16,23,24}.

Dados los antecedentes antes expuestos, es necesario el estudio de la relación entre estado nutricional y gravedad del curso clínico en pacientes menores de 18 años. En esta línea, el objetivo de nuestro estudio fue investigar la relación entre el exceso de peso (obesidad y sobrepeso) y la gravedad de la infección en menores de edad (2-18 años) hospitalizados por infección respiratoria de origen viral en un recinto hospitalario en Chile, en un periodo de 4 años consecutivos previos a la pandemia de COVID-19.

Material y métodos

Población de estudio

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo observacional correlacional con datos clínicos de niños hospitalizados por infección respiratoria viral en el centro hospitalario Clínica Dávila (Región Metropolitana, Chile) entre los meses de marzo y agosto de los años 2014 a 2018. Se escogieron 30 pacientes al azar por cada mes, desde una base de datos de Clínica Dávila, utilizando el programa Randomizer. Los pacientes fueron seleccionados en base a los siguientes criterios de inclusión: menores de edad entre los 2 y 18 años, ingresados por infección respiratoria de origen viral. Los criterios de exclusión fueron: niños con riesgo nutricional o con desnutrición, con prematuridad, pacientes con inmunodeficiencia y/o enfermedad pulmonar crónica; no se consideraron pacientes que en su historia clínica electrónica no contenían datos de edad, estado nutricional, peso y estatura. Se registraron variables clínicas y epidemiológicas de cada paciente: sexo, edad, peso, estatura, número de días de hospitalización, número de días de oxígeno, días de ventilación mecánica, requerimiento de ventilación mecánica e ingreso unidad de cuidados intensivos (UCI).

Evaluación nutricional

El estado nutricional fue evaluado con las variables peso, estatura y edad²⁵. Los niños fueron clasificados en 3 grupos según su estado nutricional utilizando el programa WHO anthro 2011 v.3.2.2 y WHO anthro plus: peso normal, sobrepeso y obesidad. El estado nutricional se determinó mediante z-score de peso para la talla en niños de 2 a 4 años y en niños mayores de 5 años se utilizó el índice de masa corporal para la edad. El peso normal se definió como $-0,9$ a $0,9$ DE, el sobrepeso como $1,0$ a $\leq 2,0$ DE y la obesidad como > 2 DE. Los niños con riesgo nutricional se definieron con un peso para la talla < 1 DE, estando por debajo de la media, por lo que fueron excluidos del estudio.

Virus respiratorios

Se registró desde la historia clínica electrónica el análisis de panel viral reportado para virus respiratorios, el cual según normativa del centro médico se debe realizar a todo paciente hospitalizado por enfermedad respiratoria. La detección fue llevada a cabo mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para múltiples virus respiratorios desde una muestra respiratoria obtenida para cada paciente al momento de la hospitalización. Se utilizaron 2 sistemas de detección por RCP, una RCP múltiple convencional Allplex™ RP1-RP4 (Seegene Inc., Songpa-gu, Seúl, Corea) y el sistema tipo BioFire® FilmArray® (BioFire Diagnostics, Salt Lake City, UT, EE: UU.) utiliza la RCP multiplex donde se combinan y se llevan a cabo simultáneamente varias reacciones de RCP, para realizar diagnósticos sindrómicos. El panel multiplex del sistema BioFire® se dirige a un grupo completo de virus y bacterias que producen infecciones del sistema respiratorio o panel respiratorio. Entre los virus incluidos en ambos paneles virales se encontraban: VRS, metapneumovirus humano, virus parainfluenza 1 a 4, coronavirus humano (229E, NL63, HKU1 y OC43), AdV, bocavirus humano, influenza A, influenza B, y una única sonda de detección para RV/EV en el caso de BioFire® FilmArray®, y RV y EV en Allplex™ RP1-RP4. Los pacientes se clasificaron como con mono infección cuando el reporte indicó la presencia de un virus en la muestra respiratoria, o coinfección cuando el reporte indicó la presencia de más de un virus en la muestra respiratoria.

Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Clínica Dávila (290621). Se solicitó autorización de revisión de las historias clínicas electrónicas, así como dispensa de consentimiento informado.

Análisis estadísticos

La normalidad de variables continuas y discretas se evaluó con el análisis de Shapiro Wilk. La asociación entre estado nutricional (p ej., normopeso, sobrepeso y obesidad), como variable explicativa, y gravedad, como variable respuesta, fue estimada con modelos multivariados de Poisson para variables discretas de gravedad (p ej., días de hospitaliza-

Tabla 1 Resumen de datos clínicos y demográficos de menores de edad hospitalizados con infecciones respiratorias agudas en Clínica Dávila (Región Metropolitana, Chile) entre los años 2014-2018 (n = 143) en función del estado nutricional

Características demográficas y clínicas	Total (n = 143)	Estado nutricional			Comparación entre estados nutricionales
		Normopeso (n = 88)	Sobrepeso (n = 34)	Obesidad (n = 21)	
Días de hospitalización, mediana (mín-máx)	4 (2-29)	4 (2-20)	4 (2-29)	5 (2-13)	Kruskal-Wallis; p = 0,29
Días de oxígeno, mediana (mín-máx)	3 (0-12)	2 (0-10)	3 (0-12)	3 (0-9)	Kruskal-Wallis; p = 0,31
Días de ventilación mecánica, mediana (mín-máx)	0 (0-23)	0 (0-9)	0 (0-23)	0 (0-7)	Chi-cuadrado; NP vs. SP p = 0,27; NP vs. Ob p < 0,001; SP vs. Ob p = 0,05
Requerimiento de ventilación mecánica, n (%)	18 (13)	6 (8)	4 (12)	8 (38)	Chi-cuadrado; NP vs. SP p = 0,37; NP vs. Ob p < 0,001; SP vs. Ob p = 0,02
Ingreso en unidad de cuidados intensivos, n (%)	25 (17)	11 (13)	5 (15)	9 (43)	Chi-cuadrado; NP vs. SP p = 0,75; NP vs. Ob p = 0,001; SP vs. Ob p = 0,02
Coinfección viral, n (%)	84 (59)	51 (58)	23 (68)	10 (48)	Chi-cuadrado; p = 0,33
Sexo (femenino = 1), n (%)	67 (47)	38 (43)	20 (59)	9 (43)	Chi-cuadrado; p = 0,27
Edad (en años), mediana (rango)	4,4 (2-14,5)	4,4 (2-14,5)	4 (2,3-12,6)	6,2 (3-11,6)	Kruskal-Wallis; p = 0,09
Rangos de edad, n (%)					
2-5 años	103 (72)	66 (75)	28 (82)	9 (43)	Chi-cuadrado; NP vs. SP p = 0,38; NP vs. Ob p = 0,004; SP vs. Ob p = 0,002
6-10 años	35 (24)	19 (20)	5 (15)	11 (52)	Chi-cuadrado; NP vs. SP p = 0,38; NP vs. Ob p = 0,005; SP vs. Ob p = 0,003
11-18 años	5 (3)	3 (3)	1 (3)	1 (5)	Exacto de Fisher; p = 0,94
Diagnóstico, n (%)					
Neumonía	58 (41)	33 (38)	15 (44)	10 (48)	Chi-cuadrado; p = 0,76
Bronquitis	46 (32)	27 (31)	14 (41)	5 (24)	Chi-cuadrado; p = 0,36
Síndrome bronquial obstructivo recurrente	16 (11)	7 (8)	5 (15)	4 (19)	Chi-cuadrado; p = 0,26
Síndrome febril	9 (6)	9 (10)	0	0	Exacto de Fisher; p = 0,05
Otros	14 (10)	12 (14)	0	2 (9)	Exacto de Fisher; p = 0,05

n = número; NP: normopeso; Ob: obesidad; SP: sobrepeso.

ción, días de oxigenoterapia, días de ventilación mecánica) y con modelos multivariados logísticos en el caso de variables dicotómicas de gravedad (p ej., requerimiento de ventilación mecánica e ingreso a UCI). La asociación entre estado nutricional, como variable explicativa, y coinfección viral, como variable respuesta, fue estimada con un modelo multivariado logístico. En el caso de modelos de regresión de Poisson reportamos los coeficientes transformados en razón de tasa de incidencia, mientras que en modelos de regresión logística se reporta la razón de probabilidades. En los

modelos multivariados se usó la edad (en años), sexo (femenino = 1) y coinfección viral (sí = 1) como variables control. Se consideró un nivel de significación al 5%. Los análisis fueron desarrollados mediante el uso del programa STATA 14.1.

Resultados

Se examinaron un total de 192 historias clínicas electrónicas. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión

Tabla 2 Frecuencia de detección de virus en muestra nasofaríngea en menores de edad hospitalizados por infección respiratoria

Virus	n	%
AdV	14	9,8
PIV	11	7,7
VRS	10	7,0
RV/EV	9	6,3
FluA	5	3,5
HMPV	4	2,8
COV	2	1,4
HBoV	2	1,4
FluB	2	1,4
RV	0	0
EV	0	0
VRS codetectado con otros virus	27	18,9
> 1 virus diferente a VRS	57	39,8
Total	143	100

AdV: adenovirus; COV: coronavirus; EV: enterovirus; FluA: influenza A; FluB: influenza B; HBoV: bocavirus humano; HMPV: metapneumovirus humano; PIV: parainfluenza; RV: rinovirus; RV/EV: rinovirus/enterovirus; VRS: virus respiratorio sincitial.

fueron elegibles 143 pacientes menores de edad. Las características clínicas y demográficas de los niños incluidos en el estudio según estado nutricional se presentan en la [tabla 1](#). La mayoría de los niños incluidos en el estudio presentaron entre 2 y 5 años de edad (103; 72%). Se encontró que 55 (38%) de los pacientes presentaron exceso de peso, siendo el principal diagnóstico al alta la neumonía (58; 41%) seguido de bronquitis (46; 32%). El análisis bivariado entre variables clínicas y demográficas según el estado nutricional muestra que niños con obesidad presentaron un rango menor de días de ventilación mecánica ($p < 0,001$), mayor frecuencia de requerimiento de ventilación mecánica ($p < 0,001$) y mayor frecuencia de ingreso a UCI ($p = 0,001$) que niños con peso normal.

Un total de 59 (41%) menores de edad dieron positivo para un solo virus respiratorio, mientras que 84 (59%) dieron positivo a más de un virus respiratorio. De los virus presentados en mono infección, AdV fue el que se presentó en mayor frecuencia (9,8%) seguido de virus parainfluenza (7,7%) y VRS (7,0%) ([tabla 2](#)). De las muestras que presentaron coinfección, 50 (35%) fueron positivas a 2 virus, 31 (20,9%) a 3 virus y 3 (2,1%) a 4 virus. RV/EV fue el virus más frecuentemente detectado en 59 (41,3%) casos, seguido por AdV en 53 (37%) y VRS en 38 (26,6%), mientras que AdV -RV/EV fue la combinación más frecuentemente detectada (10; 6,9%).

Se encontró que la gravedad está asociada al estado nutricional, ajustado por variables de control tales como coinfección, edad y sexo. Específicamente, manteniendo las variables de ajuste constantes, menores con obesidad tuvieron 1,2 veces más días de hospitalización ($p = 0,04$; IC 95% 1,0-1,5), 1,4 veces más días de oxigenoterapia ($p = 0,03$; IC 95% 1,0-1,8) y 4,4 veces más días de ventilación mecánica ($p < 0,001$; IC 95% 2,7-7,1), comparados con los menores con normopeso ([tabla 3](#)). Asimismo, la probabilidad de requerir ventilación mecánica y de ingresar a UCI, expresado en razones de riesgo (p.ej., odds ratio), fue 7,7 veces ($p = 0,001$; IC 95% 2,2-26,3) y 5,1 veces ($p = 0,003$; IC 95% 1,7-15,2) mayor

en menores con obesidad comparado con los menores con normopeso, respectivamente. Por su parte, mientras que los menores con sobrepeso y con normopeso no se diferenciaron en requerimiento de ventilación mecánica ($p = 0,36$; IC 95% 0,5-7,3), los menores con sobrepeso que requirieron ventilación mecánica tuvieron 3,3 veces más días de ventilación mecánica ($p < 0,001$; IC 95% 2,1-5,2) que menores con normopeso. No hubo diferencias de días de hospitalización, días de oxigenoterapia e ingreso a UCI entre los menores con sobrepeso y los menores con normopeso ([tabla 3](#)).

La coinfección viral (≥ 2 virus) estuvo asociada a menos días de hospitalización (razón de tasa de incidencia = 0,9; $p = 0,04$; IC 95% 0,7-1,0), pero no tuvo asociación significativa con las otras variables de gravedad ([tabla 3](#)). Comparando el género de los pacientes se encontró que las niñas tendrían 1,3 veces más días de hospitalización ($p = 0,001$; IC 95% 1,1-1,5) y 1,4 veces más días de oxigenoterapia ($p = 0,003$; IC 95% 1,1-1,7) que los niños. La edad no estuvo asociada a ninguna variable de gravedad ([tabla 3](#)). Por último, la presencia de coinfección viral tampoco tuvo una asociación significativa con el estado nutricional (sobrepeso vs. normopeso [razón de probabilidades = 1,1; $p = 0,8$], obesidad vs. normopeso [razón de probabilidades = 0,8; $p = 0,7$; IC 95% 0,3-2,2]).

Discusión

La obesidad es un grave problema a nivel mundial. La reciente pandemia de SARS-CoV-2 ha puesto en evidencia la importancia de esta patología en la gravedad del curso clínico de la enfermedad causada por este virus tanto en menores de edad como en adultos. La obesidad en la niñez y adolescencia puede ser considerada un factor de riesgo para una mayor susceptibilidad y severidad de COVID-19 y está asociada a alteraciones nutricionales, cardíacas, respiratorias, renales e inmunológicas, que pueden potenciar las complicaciones de la infección por SARS-CoV-2^{22,26,27}.

Según lo reportado, SARS-CoV-2 afectó la circulación de otros virus respiratorios, los cuales se presentaron con muy baja frecuencia respecto a años anteriores, por lo que pocos estudios han analizado la relación entre el exceso de peso y la infección por otros virus respiratorios sobre todo en menores de edad²⁸. Un estudio que incluyó 6 hospitales de EE. UU. realizado durante julio y agosto de 2021 con 915 pacientes pediátricos, concluyó que una mayor proporción de pacientes con COVID-19 en coinfección viral con otros virus requirió soporte de oxígeno en comparación con aquellos sin coinfección viral, siendo VRS el principal virus detectado en coinfección²⁷.

Nuestro estudio, realizado en pacientes hospitalizados previo a la pandemia de COVID-19, encontró que la obesidad y sobrepeso son factores de riesgo para un peor curso clínico de la infección respiratoria por virus clásicos en menores de edad hospitalizados por infección respiratoria aguda. En pacientes con obesidad, la severidad fue mayor en todas las variables de gravedad analizadas: mayor número de días de hospitalización, días de requerimiento de oxígeno, requerimiento y días de ventilación mecánica e ingreso a UCI. Estos resultados son consistentes con los escasos estudios previos que relacionan el estado nutricional con la severidad de la infección respiratoria viral en menores de edad,

Tabla 3 Asociación entre variables de gravedad y estado nutricional entre menores de edad hospitalizados con infecciones respiratorias agudas en Clínica Dávila (Región Metropolitana, Chile) entre los años 2014-2018

Variables explicativas	Variables respuesta				
	Días hospitalización RTI (IC 95%)	Días oxígeno RTI (IC 95%)	Días VM RTI (IC 95%)	Requerimiento VM RP (IC 95%)	Ingreso UCI RP (IC 95%)
<i>Estado nutricional</i>					
SP vs. NP	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,9-1,4)	3,3(2,1-5,2)***	1,9 (0,5-7,3)	1,2 (0,4-3,7)
O vs. NP	1,2 (1,0-1,5)*	1,4(1,0-1,8)*	4,4(2,7-7,1)***	7,7 (2,2-26,3)**	5,1(1,7-15,2)**
<i>Coinfección viral</i>	0,9 (0,7-1,0)*	0,9 (0,7-1,1)	0,7 (0,5-1,1)	0,8 (0,3-2,6)	1,4 (0,3-2,7)
<i>Mujer</i>	1,3 (1,1-1,5)**	1,4(1,1-1,7)**	1,4 (0,9-2,0)	1,2 (0,4-3,5)	1,4 (0,5-3,4)
<i>Edad</i>	0,9 (0,9-1,0)	0,9 (0,9-1,0)	0,9 (0,9-1,1)	1,1 (0,9-1,3)	1,0 (0,9-1,2)
<i>Regresión</i>	Poisson	Poisson	Poisson	Logística	Logística

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NP: normopeso; O: obesidad; RP: razón de probabilidades (u odds ratio); RTI: razón de tasa de incidencia; SP: sobrepeso; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.

Para modelos de regresión de Poisson, las celdas muestran los coeficientes transformados en RTI y, en paréntesis, el IC 95%. En modelos de regresión logística, se reportan la RP y, en paréntesis, IC 95%. La variable explicativa de Estado nutricional corresponde a una variable categórica (dummy), comparando entre NP vs. SP y entre NP vs. O. Las variables control incluye coinfección viral (sí = 1), mujer (sí = 1), y edad (en años).

El nivel de significación se indica como:

* p < 0,05.

** p < 0,01.

*** p < 0,001.

previo a la actual pandemia. Rivera Claros et al.²⁹ estudiaron a niños menores de 2 años sin patologías crónicas, que requirieron ingreso hospitalario por infección por VRS, concluyendo que la condición de sobrepeso u obesidad se asocia a un mayor requerimiento de días de oxigenoterapia. Por otra parte, Akiyama et al.²⁴ estudiaron igualmente a un grupo de menores de edad que requirieron ingreso hospitalario por VRS, incluyendo a menores hasta los 7 años, y encontraron que la duración de la enfermedad de la infección por VRS puede prolongarse no solo en menores con bajo peso sino también en menores con obesidad. Arias-Bravo et al.¹⁶ encontraron que menores de 6 meses con exceso de peso hospitalizados por infección respiratoria viral, no solo por virus VRS, presentaron una hospitalización más prolongada y mayor requerimiento de días de oxigenoterapia que infantes con normopeso. Además, el exceso de peso se ha relacionado no solo con virus, sino también con bacterias. Arias-Bravo et al. encontraron que menores de edad con exceso de peso presentaron un perfil nasofaríngeo caracterizado por sobrerrepresentación de bacterias patógenas y citocinas proinflamatorias³⁰. Los antecedentes disponibles tanto en seres humanos como en ratones indican que un estado de exceso de adiposidad aumenta en gran medida la susceptibilidad a las infecciones⁴; sin embargo, los mecanismos directos e indirectos responsables de las diferencias en la actividad inmunitaria y la defensa del hospedero entre individuos sanos y con obesidad siguen sin estar claros.

Por otra parte, nuestro estudio no encontró relación entre coinfección viral y la gravedad de la infección respiratoria. Se han informado datos contradictorios con respecto a la gravedad de los síntomas en pacientes infectados con un solo virus frente a pacientes coinfectados. Ciertas combinaciones virales aparentemente presentan mayor gravedad de la enfermedad^{31,32}. Un metaanálisis de coinfecciones respiratorias virales en menores de edad encontró que las coinfecciones entre VRS y metapneumovirus humano están

asociadas con un mayor riesgo de ingreso en la UCI³³. Sin embargo, un metaanálisis que incluyó 21 estudios de infecciones respiratorias que involucraron a 4280 pacientes encontró que las coinfecciones virales no se correlacionaron con un peor resultado clínico de la enfermedad en comparación con las infecciones individuales³⁴.

Es interesante también observar que las niñas presentan mayor gravedad, con más días de hospitalización y más días de oxigenoterapia. Los niños presentan diferencias significativas a nivel pulmonar con las niñas, que los predisponen a una mayor frecuencia de enfermedades respiratorias. Estas diferencias se basan principalmente en que las hormonas sexuales femeninas son beneficiosas al promover el desarrollo y la maduración pulmonar en etapas tempranas de la vida³⁵, lo que se relaciona con una mayor predisposición a enfermedades pulmonares en niños. Sin embargo, en nuestra cohorte, las niñas presentaron con mayor frecuencia de exceso de peso que los niños (43 vs. 34%), lo que podría explicar la mayor gravedad de la enfermedad asociada al género femenino en nuestro estudio.

Si bien nuestros resultados son relevantes, reconocemos que este tipo de análisis podrían presentar algunas limitaciones. Por ejemplo, al ser de carácter retrospectivo no permite demostrar causalidad ni disponer de variables que permitan controlar la endogeneidad en el conjunto de datos. Asimismo, existen variables omitidas que podrían esconder factores explicativos más relevantes, como vacunación contra virus influenza que, lamentablemente, no fue reportada en más del 38% de las historias clínicas electrónicas revisadas. Limitaciones por variables omitidas son comunes en estudios correlacionales y retrospectivos, y que, en su mayor parte, constituyen un aprendizaje solo cuando el estudio ha concluido. Por otra parte, también reconocemos que algunos errores de medida también podrían estar presentes en el conjunto de datos, por ejemplo debido a componer un conjunto de datos de diferentes campañas de

invierno, técnicas moleculares y el personal que toma la muestra, que constituyen factores externos que difícilmente se pueden controlar. Además, pueden producirse diferentes combinaciones de virus respiratorios debido a que cada año la circulación viral es diferente. Estas limitaciones pueden ser abordadas por futuros estudios sobre infecciones respiratorias agudas.

Como fortalezas podemos indicar que nuestro estudio es uno de los pocos que aborda la relación entre el exceso de peso en niños, coinfecciones virales y gravedad del curso clínico. Los datos presentan una proporción comparable entre niñas y niños, así como registros antropométricos confiables y estandarizados. Para el análisis de muestras respiratorias se utilizaron técnicas moleculares altamente sensibles y específicas³⁶, por lo que los resultados reflejan una aproximación real de los tipos de virus que podemos encontrar en estos pacientes. A pesar de estas posibles limitaciones, enfatizamos que existe una consistencia en que el estado nutricional es un factor significativo en los diferentes indicadores de gravedad, sugiriendo asociaciones firmes y concluyentes.

Futuras investigaciones deberían ser dirigidas al estudio del exceso de peso y su papel en la gravedad de las infecciones respiratorias de origen viral en niños. Estos estudios deberían realizarse de manera colaborativa entre las distintas especialidades médicas, para poder abordar el problema de una manera más completa. Además, se debe reforzar la priorización de menores de edad con exceso de peso los cuales deben ser considerados grupos de riesgo, y por tanto, tener atención priorizada respecto a campañas de vacunación.

Conclusión

Los menores de edad con obesidad y sobrepeso presentan un curso clínico más grave que los niños con normopeso frente a infecciones virales respiratorias. Debido a esto, se sugiere fomentar el uso de vacunas disponibles contra virus respiratorios en menores que presenten exceso de peso. Por otra parte, no se encontró relación entre exceso de peso y presencia en coinfección viral respiratoria. Considerando las altas tasas de obesidad infantil a nivel mundial y la alta posibilidad de futuras nuevas pandemias, se hace imprescindible estudiar la relación entre el estado nutricional, coinfección viral y severidad de la infección en menores de edad.

Financiación

Agradecemos el apoyo de la Vicerrectoría de Investigación y Postgrado, Universidad Autónoma de Chile, número de beca DIUA 168-2019, Sociedad Chilena de Nutrición SOCHINUT-Tetra Pak 2020 y DICYT 032075ZR, Vicerrectoría de Investigación, Desarrollo e Innovación, Universidad de Santiago de Chile.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet*. 2010;375:1737–48.
- OECD, Banco Mundial. Panorama de la Salud: Latinoamérica y el Caribe 2020. [Internet] [consultado 27 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/b37dce6d-es/index.html?itemId=/content/component/b37dce6d-es2020>
- OCDE. Estudios de la OCDE sobre Salud Pública: Chile Hacia un futuro más sano. 2019. [Internet]. [consultado 1 May 2023]. Disponible en: <https://www.oecd.org/health/health-systems/Revisi%C3%B3n-OCDE-de-Salud-P%C3%BAblica-Chile-Evaluaci%C3%B3n-y-recomendaciones.pdf>
- Sikaris KA. The clinical biochemistry of obesity. *Clin Biochem Rev*. 2004;25:165–81.
- Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr*. 2016;7:66–75.
- Type 2 diabetes in children and adolescents. *American Diabetes Association. Diabetes Care*. 2000;23:381–9.
- Sommer A, Twig G. The impact of childhood and adolescent obesity on cardiovascular risk in adulthood: A systematic review. *Curr Diab Rep*. 2018;18:91.
- García-Jiménez C, Gutiérrez-Salmerón M, Chocarro-Calvo A, García-Martínez JM, Castano A, de la Vieja A. From obesity to diabetes and cancer: Epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer*. 2016;114:716–22.
- Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:655–9.
- Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, Das SR, Rao A, Carter S, et al. Association of body mass index and age with morbidity and mortality in patients hospitalized with COVID-19: Results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*. 2021;143:135–44.
- MINSAL. Ministerio de Salud, Chile. Informe epidemiológico n(223 enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) Chile 30 de enero de 2023. Departamento de Epidemiología. 2023. [Internet] [consultado 1 May 2023]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/02/Informe-Epidemiolo%CC%81gico-223.pdf>
- Jain S, Chaves SS. Obesity and influenza. *Clin Infect Dis*. 2011;53:422–4.
- Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: A cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53:413–21.
- Riquelme R, Riquelme M, Rioseco ML, Inzunza C, Gomez Y, Contreras C, et al. Characteristics of hospitalised patients with 2009 H1N1 influenza in Chile. *Eur Respir J*. 2010;36:864–9.
- Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:556–69.
- Arias-Bravo G, Valderrama G, Inostroza J, Reyes-Farías M, García-Díaz DF, Zorondo-Rodríguez F, et al. Overnutrition in infants is associated with high level of leptin, viral coinfection and increased severity of respiratory infections: A cross-sectional study. *Front Pediatr*. 2020;8:44.
- Lin CY, Hwang D, Chiu NC, Weng LC, Liu HF, Mu JJ, et al. Increased detection of viruses in children with respiratory tract infection using PCR. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17.
- Martin B, DeWitt PE, Russell S, Anand A, Bradwell KR, Bremer C, et al. Characteristics, outcomes, and severity risk factors associated with SARS-CoV-2 infection among children in the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2143151.
- McCormick DW, Richardson LC, Young PR, Viens LJ, Gould CV, Kimball A, et al. Deaths in children and adolescents associa-

- ted with COVID-19 and MIS-C in the United States. *Pediatrics*. 2021;148.
20. Tripathi S, Christison AL, Levy E, McGravery J, Tekin A, Bolliger D, et al. The impact of obesity on disease severity and outcomes among hospitalized children with COVID-19. *Hosp Pediatr*. 2021;11:e297–316.
 21. Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, Eisenberg R, Choi J, Kim M, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 clinical syndromes and predictors of disease severity in hospitalized children and youth. *J Pediatr*. 2021;230:23–31.e10.
 22. Nogueira-de-Almeida CA, del Ciampo LA, Ferraz IS, del Ciampo IRL, Contini AA, Ued FDV. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: A clinical review. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:546–58.
 23. Bustos ER, Franulic Y, Messina J, Barja S. [Overweight and clinical course in children younger than two years old hospitalized for lower respiratory tract infection]. *Nutr Hosp*. 2019;36:538–44.
 24. Akiyama N, Segawa T, Ida H, Mezawa H, Noya M, Tamez S, et al. Bimodal effects of obesity ratio on disease duration of respiratory syncytial virus infection in children. *Allergol Int*. 2011;60:305–8.
 25. MINSAL. Ministerio de Salud, Chile. Patrones de crecimiento para la evaluación nutricional de niños, niñas y adolescentes, desde el nacimiento hasta los 19 años de edad. 2018. [Internet] [consultado 27 Abr 2023]. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2018/03/2018.03.16-Patrones-de-crecimiento-para-la-evaluaci%C3%B3n-nutricional-de-ni%C3%B1os-ni%C3%B1as-y-adolescentes-2018.pdf>
 26. Brambilla I, delle Cave F, Guarracino C, de Filippo M, Votto M, Licari A, et al. Obesity and COVID-19 in children and adolescents: A double pandemic. *Acta Biomed*. 2022;93:e2022195.
 27. Wanga V, Gerdes ME, Shi DS, Choudhary R, Dulski TM, Hsu S, et al. Characteristics and clinical outcomes of children and adolescents aged < 18 years hospitalized with COVID-19 - Six hospitals, United States, July-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1766–72.
 28. Uhteg K, Amadi A, Forman M, Mostafa HH. Circulation of non-SARS-CoV-2 respiratory pathogens and coinfection with SARS-CoV-2 amid the COVID-19 pandemic. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9:ofab618.
 29. Rivera Claros R, Marin V, Castillo-Duran C, Jara L, Guardia S, Diaz N. [Nutritional status and clinical evolution of hospitalized Chilean infants with infection by respiratory syncytial virus (RSV)]. *Arch Latinoam Nutr*. 1999;49:326–32.
 30. Arias-Bravo G, Valderrama G, Inostroza J, Tapia C, Toro-Ascuy D, Ramilo O, et al. Overnutrition, nasopharyngeal pathogenic bacteria and proinflammatory cytokines in infants with viral lower respiratory tract infections. *Int J Environ Res Public Health*. 2022:19.
 31. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191:382–6.
 32. König B, König W, Arnold R, Werchau H, Ihorst G, Forster J. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4632–5.
 33. Lim FJ, de Klerk N, Blyth CC, Fathima P, Moore HC. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology*. 2016;21:648–55.
 34. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e99392.
 35. Silveyra P, Fuentes N, Rodriguez Bauza DE. Sex and gender differences in lung disease. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1304:227–58.
 36. Lade H, Kim JM, Chung Y, Han M, Mo EK, Kim JS. Comparative Evaluation of Allplex Respiratory Panels 1, 2, 3, and BioFire FilmArray Respiratory Panel for the detection of respiratory infections. *Diagnostics (Basel)*. 2021:12.