

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“IDENTIFICACIÓN DE LOS FENOTIPOS DE SEVERIDAD DE LOS PACIENTES
MENORES DE 2 AÑOS INGRESADOS CON EL DIAGNOSTICO DE BRONQUIOLITIS
AL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS “DR. CARLOS SÁENZ HERRERA” EN EL
PERÍODO DE FEBRERO 2020 A OCTUBRE 2020 ”.**

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría para optar al grado y título de Maestría Profesional en Especialidad en Pediatría.

Dra. Fabiola María Álvarez Mora

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica 2020

DEDICATORIA


Le dedico este trabajo a mi familia, amigos y compañeros principalmente a los integrantes del grupo D, lo cuales han estado presentes durante mis años de residencia brindando un apoyo incondicional durante el proceso.

AGRADECIMIENTO

Le brindo un agradecimiento al Dr. Jorge Rodríguez compañero y amigo durante la realización de este estudio. Además, a mis tutoras la Dra. Lydiana Ávila y la Dra. Gabriela Ivankovich siendo guías fundamentales para la elaboración del protocolo.

Doy un agradecimiento especial a mis amigos el Dr. Jorge Delgado y la Dra. María José Ortiz, quienes han crecido a mi lado durante esta etapa siendo pilares importantes durante el proceso.

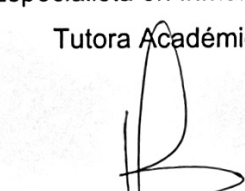
"Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría."



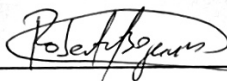
Dra. Lydiana Ávila de Benedictis
Asistente Especialista en Neumología Pediátrica
Tutora Académica



Dra. Gabriela Ivankovich Escoto
Asistente Especialista en Inmunología Pediátrica
Tutora Académica



Dr. Manuel Soto Martínez
Comité de Postgrado de Pediatría
Lector



Dr. Roberto Bogarín Solano
Asistente Especialista en Endocrinología Pediátrica
Coordinador del Postgrado de Pediatría



Dra. Fabiola Álvarez Mora
Sustentante

TABLA DE CONTENIDO

Dedicatoria	II
Agradecimiento	III
Hoja de aprobación	IV
Tabla de contenido	V
Resumen	VI
Lista de cuadros y figuras	VII
Lista de figuras	VIII
Lista de abreviaturas	IX
Investigadores	X
Introducción	11
Justificación	15
Objetivos	16
Pacientes y métodos	17
Análisis de datos	18
Aspectos éticos	20
Fuentes de financiamiento	21
Resultados	22
Discusión	27
Conclusiones	36
Limitaciones	37
Recomendaciones	38
Tablas	39
Figuras	47
Anexos	48
Bibliografía	61

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La bronquiolitis corresponde a la causa más frecuente de hospitalización en los primeros 12 meses de vida.[1,2] Actualmente se describe la bronquiolitis como una enfermedad heterogénea; documentándose que tanto características clínicas, antecedentes personales y familiares, factores ambientales, así como epidemiológicos van a influir en la susceptibilidad y gravedad de la enfermedad. [3-5] Esta heterogeneidad ha sido evidenciada por la presencia de fenotipos o perfiles de severidad (A,B,C,D) descritos en cohortes internacionales. [3] El objetivo de este estudio es determinar la heterogeneidad de esta enfermedad y evidenciar si la población costarricense está ante los mismos fenotipos de severidad de la bronquiolitis descritos en el estudio de cohorte MARC-30 USA (2007 -2010). [3]

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio prospectivo de cohorte observacional incluyendo los pacientes menores de 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período del 01 febrero 2020 al 15 octubre 2020. Se obtuvo una muestra de 104 pacientes para el estudio.

RESULTADOS: Se obtuvieron 4 fenotipos de severidad (A, B, C, D). Perfil A 32.7% (34): Caracterizado por antecedentes de sibilancias en un 76.5% y antecedentes de atopias en un 32.4%, con presencia de sibilancias al ingreso en la totalidad de los pacientes. Perfil B 5.8% (6): Corresponde a los pacientes que presentaron sibilancias al ingreso en ausencia de antecedentes personales y/o familiares de asma o atopias. Perfil C 41.3% (43): Grupo más gravemente enfermo. Mayoría con retracciones y otras manifestaciones severas. Además de una estancia hospitalaria más prolongada (≥ 7 días). Perfil D 20% (21): Presentación clínica de menor severidad sin sibilancias al ingreso y con una duración de hospitalización corta (< 7 días).

CONCLUSIONES: Se lograron identificar los 4 fenotipos de severidad (perfil A,B,C y D) de la bronquiolitis en nuestra población, con similitudes en su definición y características comparándolo con el cohorte internacional (MARC- 30 USA). [3] El perfil C fue el fenotipo más predominante en un 41.3%. No se encontraron asociaciones entre los agentes etiológicos y la mayoría de los factores de riesgo con los perfiles encontrados. Se evidenciaron diferencias en el tratamiento utilizado en cada uno de los perfiles. Describir la bronquiolitis como una enfermedad heterogénea con fenotipos de severidad, podría ser útil para proporcionar un enfoque clínico adecuado e identificar la mejor opción terapéutica disponible para cada perfil.

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Características socio-demográficas de los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020.	39
TABLA 2. Antecedentes no patológicos y factores de riesgo de enfermedad de los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020, según estratificación por fenotipos.	40
TABLA 3. Antecedentes personales y familiares de los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020, según estratificación por fenotipos.	41
TABLA 4. Presentación clínica al ingreso hospitalario de los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020, según estratificación por fenotipos.	42
TABLA 5. Agentes etiológicos, número de patógenos aislados y exámenes complementarios realizado a los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020, según estratificación por fenotipos.	43
TABLA 6. Manejo y complicaciones durante hospitalización de los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020, según estratificación por fenotipos.	44
TABLA 7. Tratamiento empleado durante la hospitalización de los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020, según estratificación por fenotipos.	45
TABLA 8. Análisis univariado de factores de riesgo para estancia en UCI de los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis.	46

LISTA DE FIGURAS

Figura

Figura 1. Pacientes reclutados menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en el período de febrero 2020 a octubre 2020. 47

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviaturas	Significado
BQL	Bronquiolitis
VRS	Virus Respiratorio Sincitial
MARC	Multicenter Airway Research Collaboration
EMNet	Emergency Medicine Network
EE. UU.	Estados Unidos
CR	Costa Rica
HNN	Hospital Nacional de Niños
SARS - CoV2	Síndrome respiratorio agudo severo
COVID-19	Coronavirus 2019
OMS	Organización Mundial de la Salud
IVRS	Infección de Vías Respiratorias Superiores
UCI	Unidad de cuidados intensivos
IFV	Inmunofluorescencia viral
VMA	Ventilación mecánica asistida
VAF	Ventilación de alta frecuencia
APLV	Alergia a la proteína de leche de vaca
CCSS	Caja Costarricense del Seguro Social

INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Lydiana Ávila de Benedictis

Neumóloga Pediatra

Jefa del Departamento de Medicina, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera

Correo: lavila@ccss.sa.cr

INVESTIGADORES SECUNDARIOS

Dra. Gabriela Ivankovich Escoto

Inmunóloga Pediatra

Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera

Correo: givankovich@ccss.sa.cr

Dra. Fabiola María Álvarez Mora

Residente de Pediatría, Universidad de Costa Rica

Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera

Correo: alvarezmora.fabiola@gmail.com

Dr. Jorge Rodríguez Rodríguez

Residente de Pediatría, Universidad de Costa Rica

Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera

Correo: joerod_146@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es la causa más frecuente de hospitalización en los primeros 12 meses de vida. [1, 2] Se define según la Academia Americana de Pediatría como una constelación de signos y síntomas clínicos que ocurren en niños menores de 2 años, incluido un pródromo viral del tracto respiratorio superior seguido de un mayor esfuerzo respiratorio y sibilancias. [1] Los pacientes suelen comenzar con rinitis y tos, que pueden progresar a taquipnea, sibilancias, estertores, uso de los músculos accesorios y / o aleteo nasal.[1] Esta patología se caracteriza por inflamación aguda, edema y necrosis de las células epiteliales que recubren las vías respiratorias pequeñas con aumento en la producción de moco. Su prevalencia es del 18-32% en el primer año y 9-17% en el segundo año de vida. Al mismo tiempo, el riesgo general de sibilancias recurrentes y asma es del 70% antes de la edad escolar y 50% durante los años escolares. [2] Los principales patógenos causantes de esta patología son el virus respiratorio sincitial, rinovirus, metaneumovirus, influenza, adenovirus, coronavirus y parainfluenza. [1,2,6] El VRS es el más comúnmente identificado, siendo responsable aproximadamente del 60% de los casos de bronquiolitis que requieren hospitalización. [7] La mayoría de los niños están expuestos al virus respiratorio sincitial (VRS) y otros patógenos causantes de bronquiolitis durante los primeros dos años de vida. De los cuales, aproximadamente solo el 40% desarrollan bronquiolitis clínica. Gran parte de estos presentan un curso de enfermedad leve a moderada, pero aproximadamente el 3% presentan manifestaciones graves. [6,7] Algunos de los factores de riesgo para bronquiolitis grave son: prematuridad, menor edad de aparición, factores ambientales (tabaquismo pasivo, hacinamiento) y presencia de comorbilidades (enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía congénita, inmunodeficiencia, enfermedad neurológica).[7]

En la actualidad hay evidencia que sugiere que la bronquiolitis corresponde a una enfermedad heterogénea y que su definición podría variar dependiendo de las características clínicas y antecedentes del paciente.[3-5] Por ejemplo, se ha documentado que la gravedad y susceptibilidad de la enfermedad varía según la clínica, condiciones preexistentes, características sociodemográficas. y factores ambientales. [3,4,7] El virus involucrado en la etiología de la bronquiolitis también define factores como la severidad, estadía hospitalaria y recaídas. Un estudio multicéntrico prospectivo por el Multicenter

Airway Research Collaboration (MARC) of the Emergency Medicine Network (EMNet) evidencia que los pacientes infectados por VRS solo o en combinación con otros virus que no sean rinovirus, presentan una estadía hospitalaria más corta que aquellos con coinfecciones por VRS y rinovirus. [8] Hasegawa et al. evidencia en otro estudio multicéntrico que la presencia de coinfección por VRS y rinovirus estuvo asociado a una mayor severidad y recaídas de la enfermedad.[9]

La heterogeneidad de la bronquiolitis podría reflejar la existencia de varios fenotipos subyacentes o perfiles clínicamente significativos que tienen diferentes roles en la severidad de la enfermedad y el desarrollo del asma infantil. [3,10] Por medio del fenotipaje se pueden detectar subgrupos homogéneos de pacientes con características específicas. Esto lo demuestra Dumas et al. en el estudio de cohorte prospectivo multicéntrico de EE. UU en pacientes hospitalizados con bronquiolitis durante las temporadas de invierno 2007–2010 (noviembre-marzo) llevado a cabo por el Multicenter Airway Research Collaboration (MARC-30 USA), donde se identifica la presencia de cuatro perfiles de gravedad mediante el uso de variables identificadas en su historial médico (historial personal de sibilancias o atopia, historial familiar de asma), las características clínicas de la bronquiolitis (sibilancias, tos y presencia de retracciones), duración de estancia hospitalaria y la etiología viral. Se evidenciaron los siguientes perfiles: [3]

- Perfil A: Se caracteriza por antecedentes personales de sibilancias y eccema. Presencia de antecedentes familiares de asma. Asociado a una alta probabilidad de infección por rinovirus (66%) y una probabilidad más baja de infección por VRS (18%).
- Perfil B: Incluye los pacientes que se presentan clínicamente con sibilancias, pero, a diferencia del perfil A, la mayoría no tenía antecedentes de sibilancias y/o atopia. Estos representan el mayor porcentaje de infección por VRS (89%).
- Perfil C: Grupo más gravemente enfermo, con más probabilidad de presencia de retracciones de moderadas a graves y de estancia hospitalaria ≥ 7 días. Hasta un 82% con infección por VRS. Asocian presencia de fiebre, ingesta oral inadecuada, admisión en la unidad de cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica.
- Perfil D: Grupo menos gravemente enfermo e incluyó niños que no tenían sibilancias ni presencia de retracciones o con retracciones leves, y una estadía hospitalaria más corta.

El perfil más prevalente correspondió al perfil B en el 36% de los participantes. Los perfiles diferían en gran medida de la edad: el perfil A incluía a niños mayores (71% mayores de 6 meses), mientras que los niños más pequeños correspondían al perfil C (37% menor de 2 meses) y el perfil D (45% menor de 2 meses). Se observaron asociaciones significativas entre los perfiles, el sexo y la etnia, con una mayor proporción de niños varones y afroamericanos en el perfil A. También se evidenciaron asociaciones entre los perfiles de bronquiolitis y el tratamiento proporcionado: los niños del perfil A fueron tratados con más frecuencia con broncodilatadores y corticosteroides. Los niños del perfil C fueron tratados con broncodilatadores, corticosteroides y antibióticos, mientras que los niños del perfil D fueron tratados con más frecuencia con antibióticos. [3]

Paralelamente al estudio MARC-30 USA, Dumas et al. realizó un estudio de cohorte finlandés (MARC-30 Finlandia) que utilizó un protocolo idéntico con 408 pacientes en las temporadas de invierno 2008-2010. Describieron 3 perfiles que etiquetaron como "A", "BC" y "D" para coincidir con el MARC-30 USA. Debido a la baja prevalencia de internamientos en UCI y casos graves de enfermedad el cohorte finlandés no describió dentro de su población un perfil C (casos graves). Este cohorte difiere en que el perfil A fue el más prevalente en su población (47%). Los perfiles A y D de ambos cohortes compartieron mismas características. El perfil BC incluyó a los pacientes que tenían más probabilidades de tener otros indicadores de enfermedad grave (ingesta oral inadecuada y duración de estancia ≥ 3 días). [3]

Recientemente un estudio italiano retrospectivo (noviembre 2012 a mayo 2019), logró clasificar los fenotipos de bronquiolitis en 3 clases mostrando varias similitudes con el MARC-30 USA y MARC-30 Finlandia. La clase 1 compartiendo características con el perfil C del cohorte EE. UU, con pacientes de edad más baja al ingreso y una presentación clínica más severa, en su mayoría con infección por VRS. La clase 2 (más prevalente), caracterizado por un nivel intermedio de gravedad, compartiendo similitudes con el perfil B en el MARC-30 USA y perfil BC en el MARC-30 Finlandia. La clase 3 similar al perfil D de ambos cohortes, siendo el grupo menos gravemente enfermo, y con una menor proporción de infección por VRS. [11]

Estos tres estudios nos demuestran que la bronquiolitis corresponde a una enfermedad heterogénea, con fenotipos que podrían determinar la mejor opción terapéutica entre perfiles y sus roles a largo plazo en la salud respiratoria de cada paciente. Dumas et al. describe la relación entre cada uno de los perfiles con el riesgo de sibilancias a mediano plazo. Evidenciando que los pacientes del perfil A y C muestran un mayor riesgo de sibilancias a las 3 años. [10] Hasta la fecha no se ha alcanzado un consenso con respecto a la definición de subgrupos de niños con bronquiolitis que pueden responder de manera diferente a los medicamentos y / o tener diferentes resultados a corto o largo plazo. Sin embargo, si se ha descrito la necesidad de buscar las mejores opciones terapéuticas para cada fenotipo. [5]

Debido a la situación de pandemia que vivimos actualmente en el año 2020, es importante mencionar el coronavirus-2019 como nuevo agente causante de bronquiolitis y su impacto en el presente año. Este virus fue nombrado en febrero del 2020 por el Grupo de Estudio de Coronavirus de la Comisión Internacional de Taxonomía de Virus como “Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS - CoV2)”. [12] Este mismo día, la OMS nombró la enfermedad como coronavirus - 2019 (COVID 19). Desde su inicio en Wuhan China; esta nueva enfermedad ha presentado una propagación importante hasta alcanzar un estatus de pandemia en marzo del 2020. Según la OMS, a la fecha se han identificado mas de 20 millones de casos con mas de 800 mil muertes en la actualidad. [13] En caso de Costa Rica, hemos alcanzado más de 45 mil casos con más de 450 muertes debido a infección por COVID-19. [13] Al inicio del brote de SARS-CoV2, el número de casos confirmados en niños (4 meses a 17 años de edad) en todo el mundo fue menos del 0,02% del número total de casos, siendo los casos graves aproximadamente el 7,9%. [14] Debido a esta pandemia, se han tenido que tomar varias normas de seguridad sanitaria incluyendo el cierre de escuelas , distanciamiento social y reforzamiento de las medidas de higiene con el uso de mascarillas, lavado de manos y desinfección constante de fómites. Estas disposiciones han tenido un impacto significativo en la incidencia e ingreso hospitalario de pacientes con infecciones respiratorias incluyendo la bronquiolitis en el presente año, asociado también a la disminución de agentes comunes como lo es el virus respiratorio sincitial. (15-17)

JUSTIFICACIÓN

La bronquiolitis corresponde a una enfermedad muy prevalente en la población pediátrica, siendo una de las principales causas de ingreso hospitalario en los pacientes menores de 2 años. Demostrándose como una enfermedad heterogénea, es fundamental buscar la presencia de perfiles clínicamente significativos que nos sugieran severidad y susceptibilidad según las características clínicas, sociodemográficas y antecedentes de los pacientes. En la actualidad, se cuenta con dos estudios de cohorte internacional el MARC- 30 USA y MARC-30 Finlandia donde se describe la heterogeneidad de esta enfermedad por fenotipos de severidad. [3]

El propósito de realizar este estudio es evidenciar si la población costarricense está ante los mismos fenotipos de severidad de la bronquiolitis descritos en el estudio de cohorte MARC-30 USA (2016) y determinar la heterogeneidad de esta enfermedad tan prevalente en nuestra población. Actualmente, no hay estudios latinoamericanos que describan los perfiles clínicos y de severidad de la bronquiolitis.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Identificar los fenotipos de severidad de los pacientes menores de 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período del 01 febrero 2020 al 15 de octubre 2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Agrupar los niños ingresados por bronquiolitis en alguno de los 4 fenotipos de severidad.
2. Describir cuál de los 4 fenotipos es el más predominante en la población.
3. Identificar las características epidemiológicas y clínicas de cada fenotipo de severidad.
4. Describir si existe asociación entre cada fenotipo de severidad y el tratamiento proporcionado.
5. Asociar cada uno de los fenotipos con el agente viral aislado.
6. Identificar el rol de los fenotipos en la severidad de la enfermedad y estancia hospitalaria.
7. Caracterizar los pacientes con mayor severidad (Fenotipo C).

PACIENTES Y MÉTODOS

Corresponde a un estudio prospectivo de cohorte observacional incluyendo todos los pacientes menores de 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de 01 febrero 2020 a 15 octubre 2020, en los diferentes servicios del Hospital de Niños (Servicios de lactantes Menores, Lactantes Mayores, Infectología, Unidad de Cuidados Intensivos y Emergencias).

Se tomaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Rango de edad: 0 a 24 meses
2. Género: Femenino y masculino
3. Etnia: Cualquier etnia
4. Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: pacientes pediátricos
5. Paciente con el diagnóstico de bronquiolitis (sin importar el agente etiológico)
6. Hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños (en cualquier servicio), incluyendo los traslados de otros hospitales.
7. Ingresados entre el 01 febrero 2020 al 15 de octubre del 2020.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con enfermedad subyacente al momento de ingreso: cardiopatía, displasia broncopulmonar, inmunodeficiencia diagnosticada previamente, prematuridad, oxígeno dependiente, fibrosis quística, malformaciones faciales o malformaciones congénitas de la vía aérea.

ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó revisión de expedientes electrónicos, registros de laboratorio y gabinete bajo el consentimiento informado firmado por el representante del paciente. Utilizando la información adquirida por medio de la hoja de recolección de datos, la cual se digitalizó en el programa estadístico EpiData y mediante Excel. El tamaño de la muestra inicial de todos los pacientes ingresados dentro del periodo del estudio correspondió a 166 pacientes de los cuales se excluyeron 62 pacientes con base a los criterios de exclusión, para un total de 104 pacientes para el análisis del estudio. Dentro de la muestra se obtuvieron un total de 13 pacientes con infección por SARS - CoV2. Ya que durante el año 2020 nos encontramos en situación de pandemia por COVID-19, estos 13 pacientes se caracterizarán más ampliamente en un estudio secundario.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, con medidas de tendencia central: promedios, medianas, cuartiles, rangos y desviaciones estándar. Las variables dicotómicas se presentarán como frecuencias y en tablas de 2x2, todos los datos tendrán intervalos de confianza del 95%. Las variables continuas se presentarán como medias y desviación estándar. Con la prueba de t-student se realizará un análisis de las variables cuantitativas y se utilizará el test no paramétrico de chi-cuadrado para las variables cualitativas. Al tratarse de un estudio de cohorte, en el cual se buscarán los fenotipos descritos, se realizarán un análisis univariado y multivariado, en donde se obtendrán OR de prevalencia con un alfa de 0.01 y una potencia para error B del 80%, para las variables y sus posibles relaciones. Dentro de los análisis estadísticos, se realizará una separación de los 4 fenotipos y se harán comparaciones estadísticas. Se analizará por fenotipo los pacientes con bronquiolitis por COVID-19. Los fenotipos en los cuales serán agrupados los pacientes reclutados son:

- a. Perfil A: Pacientes con presencia de antecedentes personales de sibilancias y /o atopia; y /o antecedentes familiares de asma. Se presentan al ingreso hospitalario con clínica de sibilancias.
- b. Perfil B: Pacientes que se presentan al ingreso hospitalario con clínica de sibilancias, pero carecen de antecedentes personales de sibilancias o atopia.

- c. Perfil C: Pacientes con clínica más severa con presencia de retracciones de moderadas a graves al ingreso. Presentan una estancia hospitalaria más prolongada ≥ 7 días. Ameritan uso de otros dispositivos de oxigenación más allá de la cánula nasal.
- d. Perfil D: Pacientes al ingreso hospitalario sin sibilancias ni presencia de retracciones o con retracciones leves, y con una estadía hospitalaria más corta (< 7 días).

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, con el código CEC-HNN-041-2019. Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont y demás guías internacionales, así como la Ley Reguladora de Investigación Biomédicas #9234.

Principio de Autonomía

Por medio de la firma del consentimiento informado los encargados legales de los pacientes tendrán la libertad de aceptar o no participar en el estudio. De esta forma se respetará el principio de autonomía en este estudio.

Principio de Justicia

Consiste en tratar a cada uno de los pacientes con igualdad, sin dejarse influenciar por situaciones como ideológicas, sociales, culturales, económicas entre otros. Este estudio no discriminará a los pacientes en ninguna de estas situaciones de desigualdad.

Principio de Beneficencia

Busca realizar el bien al paciente siendo destinado a asegurar la realización de un equilibrio positivo de los beneficios sobre los perjuicios al someterse a una intervención. Este estudio pretende por medio de la identificación de los fenotipos de severidad dar a entender que la bronquiolitis corresponder a un ente heterogéneo y brindar un mejor abordaje del paciente con dicho diagnóstico. No hay beneficio directo para el participante, pero sí para la sociedad mediante el conocimiento científico.

Principio de No Maleficencia

Este estudio no realizará acciones que puedan causar daño o perjudicar a los pacientes. Se realizará por medio de revisión de expediente y entrevista del encargado del paciente posterior a firma del consentimiento informado. No hay intervenciones, el riesgo es menor al mínimo. El único riesgo potencial es la pérdida de confidencialidad, pero será minimizado mediante los procedimientos descritos. Finalmente, el balance riesgo-beneficio se orienta al beneficio.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no cuenta con medios de financiamiento externo y no representa gastos extras para la institución Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) ni para el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Los gastos como papelería, impresión; así como los relacionados con la presentación final de resultados y publicación final serán cubiertos en su totalidad por los investigadores.

RESULTADOS

Se obtiene una muestra inicial de 166 casos del total de pacientes ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis durante el periodo del estudio. De los cuales, se excluyeron 62 pacientes con base a los criterios para un total de 104 pacientes para el análisis de datos. Dentro de la muestra a analizar se obtuvieron un total de 13 pacientes con infección por SARS - CoV2. (figura 1)

Fenotipos de bronquiolitis

Se obtuvo según variables específicas, un modelo de 4 perfiles:

- Perfil A: corresponde al segundo fenotipo más prevalente con un 32.7% (34) de la muestra.
- Perfil B: fenotipo menos frecuente en la población, solamente con un 5.8% (6) de la muestra.
- Perfil C: corresponde al fenotipo más prevalente en el estudio, con un 41.3% (43) de los participantes.
- Perfil D: con un 20% (21) de los participantes, corresponde al tercer fenotipo más frecuente.

Características generales de la población

De los pacientes incluidos en el estudio, el 62.5% (65) de los casos pertenecían al sexo masculino y 37.5% (39) al sexo femenino. Siendo el sexo masculino el más prevalente en todos los fenotipos. La edad de la mayoría de los pacientes se encontró dentro del grupo ≥ 12 meses en un 33.7% (35), con un promedio de edad en meses de 8.9 ± 7.0 (DE). El perfil A con una mayor prevalencia en edades mayores ≥ 6 meses (55.9% (19) de 6 – 12 meses y 41.2% (14) ≥ 12 meses) con un promedio de edad de 12.5 ± 5.6 (DE) meses. Los pacientes del perfil B la mayoría dentro del grupo ≤ 6 meses, con un 33.3 % (2) para los grupos < 2 meses y 2-6 meses de edad. Presentaron una edad en meses promedio de 6.2 ± 7.3 (DE). Mientras que el perfil C con un promedio de edad de 8.7 ± 7.3 (DE) meses, con un 39.5 % (17) en el grupo de ≥ 12 meses y un 25.6% (11) en los ≤ 2 meses. Los pacientes de menor edad se encontraron en el grupo D en un 47.6% (10) para el grupo ≤ 2 meses, con un promedio de edad en meses de 4.6 ± 5.8 (DE).

El 95.2% (99) de los pacientes son de etnia hispana, seguido de 3.8% (4) indígenas y una paciente caucásica. No hubo internamientos de pacientes afroamericanos o asiáticos. La gran parte de la población procede de San José en un 74.0% (77) , seguido de Alajuela un 9.6% (10), Cartago un 6.7% (7), Heredia un 3.8% (4), Limón un 2.9% (3), Puntarenas un 1.9% (2) y una paciente de EEUU. Sin internamientos de pacientes procedentes de Guanacaste. (tabla 1).

Antecedentes personales no patológicos y Factores de riesgo

Hubo un 93% (97) de cobertura de vacunación en la población. Pacientes con esquema de vacunación incompleta se encontraron distribuidos entre los perfiles B, C y D. Definiendo la vacunación como incompleta a la ausencia de vacunas para la edad al momento del ingreso hospitalario, según el esquema de vacunación de la CCSS. [18] La mayoría de estos siendo de la etnia indígena. Solo el 23% (24) de los pacientes nacieron por cesárea, siendo menor en el perfil C en un 18.6% (8). El 93% (97) de los participantes recibieron lactancia materna, de los cuales el 53.6% (52) fue de forma exclusiva con una duración promedio de 6.4 ± 5.1 (DE) meses. Todos los perfiles presentaron una alta prevalencia en el consumo de leche materna al momento del estudio. Sin embargo, el perfil A con una duración de lactancia materna exclusiva mayor con un promedio de 9.5 ± 4.5 (DE) meses; siendo diferente significativamente con respecto a los otros perfiles, con una $p \leq 0.05$. Sin embargo, en este perfil se encuentran los pacientes de mayor edad, por lo que podríamos tener un sesgo en este resultado. Uso de chupón y chupeta se observó en el 63.5% (66) y 61.5% (64) de los pacientes respectivamente, sin predominio por perfil. No se observaron condiciones de hacinamiento entre los perfiles, con presencia de 4.6 ± 1.5 (DE) personas por hogar, con un promedio de 2.4 ± 0.9 (DE) habitaciones por hogar. Este resultado se encontró en todos los fenotipos por igual. Solamente el 6.7% (7) de los participantes asisten a guardería, con una edad de ingreso promedio de 8.2 ± 3.3 (DE) meses. Con respecto a los agentes contaminantes, un 50.9% (53) de la población ha estado expuesta ya sea uno o más contaminantes en el hogar, predominando el polvo en el 48% (50) de los casos seguido de quemaduras y desinfectantes en el hogar, ambos con un 15.4% (16). Los perfiles A y C están siendo los más expuestos con un 58.8% (20) y un 60.5% (26) respectivamente; siendo la presencia de polvo lo más prevalente en más del 50% de los casos. En el perfil C de severidad, la exposición a agentes contaminantes no se asoció a una mayor probabilidad de ingreso a UCI con un OR 2.4 (IC 95% 0.84 -7.01)

con una p de 0.09. El fumado pasivo en el hogar se evidenció solo en el 10.6 % (11), siendo mayor en el fenotipo A en un 20.6% (7). (tabla 2)

Antecedentes personales patológicos y heredofamiliares

El 39.4% (41) de los pacientes tenían historia personal de sibilancias, predominando en el perfil A en un 76.5% (26), seguido del perfil C en un 34.9% (15). Mientras que los perfiles B y D no presentaron estos antecedentes. En el perfil A también predominó la historia personal de atopia en un 32.4% (11). Rinitis siendo lo más prevalente en un 20.6% (7), seguido de dermatitis atópica 8.8% (3) y solo 5.9% (2) con antecedente personal de APLV, siendo esta la única alergia alimentaria presente. El perfil C y D con menor prevalencia en los antecedentes personales de atopia con un 11.6% (5) y 9.5% (2) respectivamente. Un 49.0 % (51) de la población presentó historia familiar de asma. La mayoría en el perfil A en un 73.5 % (25) , seguida del perfil C en un 46.5 % (20) y el perfil D en un 28.6% (6). Atopia familiar se observó solo en el 29.8% (31) de los pacientes. Siendo más frecuente en el perfil A en un 41.2% (14), predominando la rinitis en un 32.5 % (11). El perfil B a diferencia del resto de fenotipos, carece de antecedentes personales sibilancias y/o familiares de asma o atopias. (tabla 3)

Características clínicas y presentación de la enfermedad

De los pacientes ingresados, el 65.4% (68) presentaron sibilancias al ingreso hospitalario. Estando presente en el 100% de los pacientes en los fenotipos A y B; y en un 65.1 % (28) en el fenotipo C. Los pacientes del perfil D carecen de esta característica. Las retracciones al ingreso se encontraron en el 86.5 % (90) y tos en el 80.8 % (84), siendo la clínica más frecuente respectivamente. Solo el 6.7 % (7) presentaron apneas y un 9.6% (10) crisis de cianosis, estas manifestaciones solo se documentaron en los fenotipos C y D. Otras manifestaciones fueron rinorrea en un 42%(44), fiebre en un 24% (25) y en menor presentación los vómitos y diarrea en un 1.9 % (2). Solo un paciente se presentó con estridor al ingreso. La presencia de sibilancias o retracciones al ingreso, no se asociaron con un mayor riesgo de ingreso a UCI o severidad del cuadro. (OR 1.18 (IC 95% 0.40 - 3.42) y OR 3.25 (IC 95% 0.39 - 26.50) respectivamente). (tabla 4).

Agentes etiológicos y exámenes complementarios

Solo en el 47.1 % (49) de los casos se logró aislar agente etiológico, con presencia de un 51.9% (54) de las muestras de IFV negativas. De los agentes aislados, el más

frecuente corresponde al rinovirus encontrado en un 16.3 % (17) de los pacientes, seguido del SARS-COV2 en el 12.5 % (13) de los casos. El VRS solo se aisló en el 7.7% (8) de los pacientes. Si lo analizamos por perfil, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre un agente etiológico y en un fenotipo. En la mayoría de la población se aisló solo 1 patógeno en un 43.3% (45) de los casos. Mientras que en el perfil C se logró aislar en un caso 2 gérmenes y en un caso 4 gérmenes. Solo los pacientes del fenotipo C tuvieron otros patógenos concomitantes en un 16.3% (7), correspondiendo a *Haemophilus influenzae* (2 casos), *Staphylococcus epidermidis* (2 casos), *Streptococcus pneumoniae* (2 casos) y *Candida albicans* (1 caso) por lavado bronco alveolar. Se contó con hemograma en el 88,5% de la muestra (N=92). El promedio de hemoglobina fue de 10.8 ± 1.9 mg/dl (DE) para el perfil C, siendo esta menor al resto de los perfiles. Además, con mayor leucocitosis para el fenotipo C con un promedio de 13516.8 ± 7748.9 (DE). Solo el 3.8 % (4) de los pacientes presentaron estudios de inmunidad, tres de ellos con estudio por VIH negativo y uno de los casos con inmunoglobulinas dentro de rangos normales. (tabla 5)

Manejo y Complicaciones

El principal dispositivo para oxigenoterapia correspondió a la naso cánula en el 99% (103). Solo un paciente durante el estudio no utilizó O2 por naso cánula, ya que se encontraba con VMA al momento de su fallecimiento. El único deceso registrado correspondió a un paciente del perfil C, que presentó shock séptico como complicación. Este dispositivo se utilizó en un promedio de 3.5 ± 2.0 (DE) días para la muestra total. El uso de otros dispositivos se presentó solo en el grupo de mayor severidad (perfil C), con uso de CAF en el 65.1% (28) con una duración de 2.8 ± 2.4 (DE) días y CPAP en el 7.0% (3) con una duración de 1.3 ± 0.6 (DE) días. El 34.9 % (15) requirió intubación endotraqueal con una duración promedio de 4.1 ± 4.6 (DE) días. De estos pacientes solo un caso ameritó VAF, mientras que el 97.7% (42) requirió VMA convencional. Otras medidas terapéuticas fueron menos utilizadas en el manejo, como la reanimación con volumen observado en 11.5 % (12) e inotrópicos en el 2.9 % (3), únicamente en el perfil C. Con respecto al uso de inotrópicos, solamente se utilizó epinefrina y norepinefrina. Pacientes con clínica más severa ameritaron manejo con pronación 4.7 % (2) y óxido nítrico 2.3 % (1). El promedio de estancia hospitalaria fue de 6.5 días (DE ± 5.6 con rango de 1– 42 días) para los todos casos. El perfil C presentó una estancia hospitalaria más prolongada con 10.3 ± 7.5 (DE) días, siendo estadísticamente significativa con una p

≤ 0.05 . La menor estancia hospitalaria se observó en el perfil D con 4.0 ± 1.2 (DE) días. El ingreso a UCI se observó en el 19.2 % (20) de la muestra total, siendo el 46.5 % del fenotipo C con una estancia de 5.6 días (DE ± 5.2 con rango de 1-25 días). Las complicaciones se observaron principalmente en el fenotipo C, siendo la bronconeumonía y atelectasia lo más frecuente en un 23.3% (10) para ambas, seguido de muerte en un caso. (tabla 6)

Tratamiento empleado

El principal tratamiento utilizado fueron los broncodilatadores en el 54.8 % (57) de los pacientes, seguido de antibióticos en un 38.5 % (40), corticosteroides sistémicos en un 34.6% (36) y corticosteroides inhalados en un 30.8% (32). La prescripción de antibióticos predominó en el perfil C en un 53.5% (23) seguido del perfil D en un 42.9 % (9); siendo $p \leq 0.05$ para la frecuencia de administración de antibiótico por perfil mediante prueba de Chi-cuadrado. Los antibióticos más administrados fueron: en un 26 % (27) Ampicilina, 16.3 % (17) Amikacina y 12.5 % (13) Cefotaxime. Los broncodilatadores se utilizaron principalmente en el perfil A en un 88.2% (30) y en el perfil C en un 51.2% (22) . Lo más utilizado correspondió a Salbutamol en un 40.3% (45) así como Salbutamol asociado con Bromuro de Ipratropio en un 14.4 % (15) de los casos. Uso de corticosteroides inhalados y sistémicos se observó solo en los fenotipos A y C, predominando el perfil A en más de un 50%. Lo más utilizado fue Beclometasona (inhalado) en un 58.8% (20) del perfil A y 27.9 % (12) del perfil C, Dexametasona (sistémico) en un 11.8% (4) del perfil A y 30.2% (13) del perfil C y Prednisolona (sistémico) en un 52.9% (18) del perfil A y 25.6% (11) del perfil C. El 40.3 % (42) de los pacientes tuvieron antecedente de uso de acetaminofén en el hogar y solo el 5.7 % (6) de utilización de antibióticos ambulatorios previo a la hospitalización. (tabla 7)

DISCUSIÓN

Dejando atrás la definición de la bronquiolitis como una sola entidad homogénea, estudios de cohorte internacional han logrado abordar la heterogeneidad de esta enfermedad, mediante la identificación de subgrupos o perfiles de severidad más homogéneos de pacientes que comparten características similares de la enfermedad. [3, 11] Nuestro estudio logró identificar los 4 perfiles de severidad en la población costarricense, que fueron descritos en el estudio de cohorte MARC-30 USA. [3] De un total de 104 participantes clasificamos los fenotipos como perfil A, B, C y D. Dos de estos fenotipos el A y B con evidencia de sibilancias al ingreso hospitalario en la totalidad de la muestra. Sin embargo, el perfil A predominaron los antecedentes heredofamiliares de asma y/o personales de atopia y sibilancias, mientras que el perfil B carecía en el 100% de la muestra de estos antecedentes. El otro fenotipo descrito fue el perfil D, compuesto por los casos de menor severidad en ausencia de clínica de sibilancias al ingreso y una estancia hospitalaria corta de < 7 días. El perfil C corresponde a los casos de presentación severa, que ameritaron estancia en UCI y una hospitalización más prolongada. Siendo el más prevalente el perfil C (casos graves) seguido del perfil A, D (casos leves) y por último el perfil B. Comparando con cohortes internacionales, el estudio MARC-30 USA (2007 -2010) con un total de 2207 participantes, evidenciaron las mismas características descritas dentro los perfiles (A,B,C,D). Predominando el perfil B en un 36%, mientras que en nuestro medio fue el perfil con menor prevalencia en un 5.8% (6), seguido del perfil C en un 34%, perfil D en un 17% y por último el perfil A en un 12%. [3] Por otro lado el estudio MARC-30 Finlandia (2008- 2010; 408 participantes) que fue llevado a cabo paralelamente con el MARC- 30 USA, evidenciaron 3 perfiles etiquetados como A (sibilancias al ingreso con alta probabilidad de antecedentes de atopia), BC (probabilidad intermedia de sibilancias con baja prevalencia de antecedentes atópicos y con mayores indicadores de enfermedad severa) y D (presentación de menor gravedad, sin sibilancias al ingreso y retracciones leves o nulas). El perfil de casos graves (C) no se caracterizó en este estudio debido a la baja cantidad de ingresos a UCI y estancia hospitalaria ≥ 7 días. [3] El perfil A fue el más prevalente en la cohorte finlandesa en un 47%, correspondiendo al segundo más frecuente en nuestra población 32.7% (34).

En nuestro estudio predominaron los pacientes ≥ 12 meses de edad en un 33.7% (35), al igual que en la cohorte de MARC-30 Finlandia en un 35% (143). En la cohorte

MARC- 30 USA la mayoría de los pacientes ingresaron entre los 2 – 6 meses de edad en un 35% (772). La distribución de edad por perfil fue similar al cohorte de EE. UU. En ambas cohortes (CR y EE. UU), el perfil A incluyó principalmente de pacientes entre 6 - 12 meses de edad en un 55.9 % (19) y 41% (108), respectivamente. En el perfil B la mayoría entre los 2 - 6 meses de edad, en un 39.5% (17) y 44% (326). En el perfil D predominaron los < 2 meses, en un 47.6 % (10) y 45% (169). Mientras que el perfil C presentó una distribución inversa; en nuestro cohorte la mayoría ingresaron en el grupo ≥ 12 meses en un 39.5 % (17) , a diferencia de la cohorte EE.UU donde predominó el grupo < 2 meses en un 37% y solo un 9% fueron ≥ 12 meses de edad. Por lo tanto, la mayoría de nuestros pacientes con enfermedad severa (perfil C) fueron los ≥ 12 meses y los ingresados con enfermedad leve (perfil D) fueron los < 2 meses. En la cohorte MARC-30 Finlandia la distribución por edad fue distinta, donde en los perfiles A y D predominaron los pacientes ≥ 12 meses de edad y en el perfil BC los pacientes entre los 2 – 6 meses. [3]

En ambas cohortes internacionales predominó el sexo masculino en un 60%, al igual que nuestro estudio en un 62.5 % (65) de la población. [3] No se encontraron asociaciones entre perfiles con la etnia, sin embargo, la totalidad de los pacientes indígenas ingresados corresponden al grupo C de severidad. La mayor parte de nuestros pacientes son provenientes de San José, distribuyéndose principalmente entre el perfil A, C y D. El perfil A con pacientes de Alajuela y Cartago en menor prevalencia. El perfil B solamente con presencia de 4 pacientes de Heredia (totalidad de muestra de esta provincia) y Alajuela. El perfil C también predominando la provincia de San José, seguido de Cartago, Alajuela, Limón y Puntarenas. Mientras que el perfil D, está compuesto en su mayor parte por pacientes provenientes de San José y en una misma prevalencia Alajuela, Puntarenas y un extranjero (USA). Llama la atención que la totalidad de los pacientes de Heredia se encuentran en el perfil B; careciendo este último de pacientes provenientes de San José. La provincia de Limón con su totalidad de muestra (3 pacientes) en el perfil C (graves), siendo estos de etnia indígena. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que no estamos observando la totalidad ingresos hospitalarios por provincia durante el periodo del estudio, correspondiendo a un sesgo a la hora de su interpretación.

En el perfil A la mayoría presentaron antecedentes heredofamiliares de atopia. Asma siendo la más frecuente en un 73.5% (25) seguido de rinitis en un 41.2 % (14), en

familiares de primer grado (madre, padre, hermanos). En la cohorte EE.UU, los antecedentes heredofamiliares de asma estuvieron más presentes en el perfil A en comparación con el resto de perfiles.[3] Sin embargo, en mucha menor prevalencia que nuestro perfil (37% USA vs. 73.5% CR). En la cohorte finlandesa, la historia familiar de asma estuvo presente en su mayoría en el perfil BC en un 28% y en el perfil A un 25%.[3] No se analizaron otros tipos de antecedentes atópicos familiares en las cohortes previamente descritas. El 76.5% (26) de nuestra población presentó antecedente personal de sibilancias. Siendo más prevalente en nuestro perfil en comparación con EE.UU en un 48% y Finlandia un 56%. Antecedentes personales de atopía se observaron en un 32.4% (11) de nuestro perfil A, correspondiendo un 8.8% (3) dermatitis atópica. En las cohortes analizados solo se tomó en cuenta la historia personal de eccema, en un 32% de EE. UU y 40% de Finlandia. El 100% de nuestra población ingresó con clínica de sibilancias, predominando también las retracciones en un 94.1% (32) y tos en un 85.3% (29). Al igual que las cohortes EE. UU y Finlandia, los pacientes del perfil A presentaron una estancia hospitalaria corta (< 3 días) con un promedio 3.8 ± 1.3 (DE) días. No presentaron complicaciones durante el internamiento (solo un paciente con atelectasia) y ameritaron solamente uso de O₂ por naso cánula durante su hospitalización, con un promedio de duración de 3.0 ± 1.2 (DE) días. Estas dos variables no fueron evaluadas en la cohorte EE.UU. y finlandesa.[3] Nuestro perfil A al igual que los estudios presentados, se caracterizó por pacientes con antecedentes tanto personal de sibilancias y atopias como familiares de asma, con presencia de sibilancias como manifestación principal y estancia hospitalaria corta.

El perfil B corresponde al fenotipo menos prevalente en nuestra población en un 5.8% (6). Al igual que la cohorte MARC- 30 USA, la mayoría de los pacientes ingresaron con < 6 meses de edad al momento del estudio. Ninguno de los nuestros participantes presentó antecedentes heredofamiliares y/o personales de asma, atopía o sibilancias previas. En la cohorte EE.UU, el perfil B corresponde al de mayor prevalencia en un 36%, con un 21% de los pacientes con historia de sibilancias y un 15% de eccema (no indican otro tipo de atopía). Además de historia de asma parental en el 32% de los casos. A pesar de esto, Dumas et al. diferencia el perfil B del perfil A en la menor incidencia de antecedentes de atopía. [3] Este último punto siendo característico en nuestra población. En nuestro estudio se presentaron en su totalidad con sibilancias al ingreso hospitalario, seguido de tos en un 83.3% (5), fiebre un 66.7% (4) y retracciones un 50% (3).

Comparándolo con la cohorte de MARC-30 USA, se observa también una alta prevalencia de sibilancias en un 82% y tos en un 93% al ingreso, sin embargo, las retracciones estuvieron presentes en un 80 % de los casos. [3] La fiebre al ingreso se identificó en el 30% de los pacientes en la cohorte EEUU, mientras que en nuestro cohorte fue más predominante. Durante el internamiento el 100% requirió O₂ por naso cánula en un promedio de 2.3 ± 1.7 días (DE). Este fenotipo no presentó complicaciones durante su internamiento, con una estancia hospitalaria de 4.2 ± 1.2 (DE) días. Al igual que el estudio de cohorte MARC-30 USA, los pacientes presentaron en su mayoría hospitalizaciones < 3 días en un 75% de los casos.

El perfil C fue el más prevalente en nuestro cohorte en un 41.3 % (43), en comparación con el estudio MARC- 30 USA donde el fenotipo C fue el segundo más predominante en un 34%. A diferencia de nuestro estudio, en la cohorte EEUU el grupo de edad más presente en este perfil fueron los < 2 meses, con una baja prevalencia en los ≥ 12 meses. Nuestro perfil C tuvo una tendencia bimodal con 39.5% en los ≥ 12 meses y 25.6% en los < 2 meses. Nuestros pacientes presentaron un mayor historial de sibilancias previas en un 34.9% (15), en comparación al 19% de la cohorte EE.UU. Así como también predominaron los antecedentes familiares de asma en nuestro estudio en un 46.5 % (20) vs. 31% del estudio EE.UU. Este grupo de pacientes ingresaron con una clínica más severa caracterizada por retracciones en un 93% (40), seguido de tos un 81.4% (35), crisis de cianosis un 16.3% (7), apneas y fiebre ambas un 14% (6). El 65.1% (28) de los pacientes presentaron sibilancias al ingreso hospitalario. Comparando con la cohorte internacional MARC-30 USA, se encontraron datos similares en las manifestaciones clínicas de ingreso. [3] Un 89% presentó retracciones (50% clasificadas como severas) y un 10% con clínica de apneas, con la diferencia de una mayor evidencia de fiebre en un 32% e intolerancia a la vía oral en un 60%. Nuestra población ameritó mayor internamiento en UCI en un 46.5% (20) con un promedio de estancia de 5.6 ± 5.2 (DE) días, en comparación con la cohorte EE.UU con un 35% de ingresos. El 34.9 % (15) de los pacientes del perfil C requirieron TET, a diferencia de solo un 17% en la cohorte EE.UU. El uso de otros dispositivos para oxigenoterapia no fue descrito en el estudio EE.UU, sin embargo, en nuestro medio predominó el uso de CAF en un 65% (28) de los pacientes en algún momento de su hospitalización. Como era de esperar, este perfil presentó mayor uso de otras medidas terapéuticas como reanimación con volumen en un 23.3% (10), inotrópicos un 7.1%(3), pronación un 4.7% (2), VAF y óxido nítrico ambos un

2.3% (1). Asociaron más complicaciones durante el internamiento, con un 23.3% (10) de los pacientes con bronconeumonía y atelectasia. Este perfil presentó un promedio de estancia hospitalaria mayor a los otros fenotipos con 10.3 ± 7.5 (DE) días. A diferencia de la cohorte MARC-30 USA donde predominó una estancia entre los 3 a 6 días en un 58% y solo un 27% de la muestra con ≥ 7 días de hospitalización. [3] En nuestro perfil C fue más frecuente la presencia de historia personal de sibilancias y atopia, así como también familiar de asma que el perfil C de la cohorte MARC- USA. En ambas cohortes CR y USA, los pacientes ingresaron con manifestaciones más severas de la enfermedad ameritando más medidas terapéuticas como la VMA, con una estancia hospitalaria mayor que el resto de los perfiles. Dentro de nuestra cohorte no se encontraron asociaciones significativas entre determinados factores de riesgo con el uso o no de un determinado tratamiento por medio del método de regresión logística binomial. Tampoco se evidenció que la presencia de antecedentes heredofamiliares de asma y/o atopia o historia previa de sibilancias, así como la presencia de sibilancias o retracciones al ingreso hospitalario, estuvieran asociadas a una mayor probabilidad de ingreso a UCI. Estas tampoco tuvieron un efecto significativo sobre la duración hospitalaria de los pacientes.

No se encontraron similitudes entre nuestro perfil C, en comparación con el perfil BC de la cohorte MARC- 30 Finlandia. En el perfil BC solo un 15% presentó historial de sibilancias y un 28% antecedentes heredofamiliar de asma. Tuvieron una presentación más leve de la enfermedad, solo un 4% con apneas y un 55% con retracciones moderadas. Solamente un 4% ameritando internamiento en UCI y un 46% con una estancia ≥ 3 días. [3]

El perfil D corresponde al tercer fenotipo más prevalente. En este perfil se encuentran los pacientes con presentación más leve de la enfermedad, compartiendo las características del perfil D de la cohorte MARC- 30 USA y Finlandia. [3] La mayoría dentro del grupo de < 2 meses en un 47.6 % (10), concordando con la cohorte EE.UU en un 45% ,mientras que la cohorte finlandesa la población de menor edad se encontró en el perfil BC en un 42%. El perfil C de la cohorte EEUU presentó historial de sibilancias previas en el 12% y eccema en el 7%. Mientras que en nuestra población ninguno de los pacientes presentó antecedentes de sibilancias, pero un 9.5% tenían antecedente de atopias (4.8% eccema). A diferencia de la cohorte finlandesa, que presentó una mayor prevalencia de antecedente de sibilancias en un 33% y eccema en un 22% pero, con menores

antecedentes heredofamiliares en un 15%. [3] Ambas, nuestra cohorte y el estudio EE.UU presentaron historia parental de asma en un 28.6% vs. 27% respectivamente. Al ingreso hospitalario, ninguno de los pacientes presentó sibilancias, pero predominó la tos y retracciones en un 71.5% (15). Otras manifestaciones fueron rinorrea en un 42.9% (9) y fiebre un 33.3% (7). Las cohortes EE.UU y Finlandia, también evidenciaron sibilancias en menor cantidad (11% vs. 22%) en comparación con el resto de los perfiles. La tos fue la principal manifestación en la cohorte EE.UU con solo un 39% de retracciones al ingreso, las cuales fueron prevalentes en nuestra población. El 100% de la muestra ameritó O2 por naso cánula sin necesitar de otra medida y sin presencia de complicaciones durante el internamiento. Este perfil presentó una estancia hospitalaria corta de < 7 días (promedio 4.0 ± 1.2 DE días). Esta característica se comparte con el cohorte EE.UU donde un 95% de los pacientes presentó una estancia < 7 días. [3]

Con respecto a los antecedentes no personales y variables de riesgo. La vacunación estuvo presente en los cuatro perfiles con una alta prevalencia. En los pacientes nacidos por cesárea, no se evidenció que tuvieran más riesgo de presentar características de severidad como ingreso a UCI o mayor estancia hospitalaria. El consumo de leche materna, a pesar de ser conocido como un factor protector para enfermedades, no se asoció con los perfiles de menor severidad, ya que fue prevalente en todos los fenotipos principalmente en el perfil C. Si se observó una mayor duración de lactancia materna exclusiva en el fenotipo A, sin embargo, podría concordar en que son los pacientes de mayor edad. No se observaron condiciones de hacinamiento en ninguno de los perfiles, con un promedio de 4 personas por hogar (promedio de 2 habitaciones por hogar). La presencia de agentes contaminantes se observó más en el grupo C (severo), en un 60.5% predominando el polvo, quemas, desinfectantes y cocina de leña. La presencia de fumado pasivo fue más prevalente en los perfiles A y C, brindando mayor riesgo de enfermedad grave e incidencia en los internamientos. No se encontraron asociaciones significativas con el uso de chupón y/o chupeta, ni con la presencia de hermanos mayores. La asistencia a guardería tuvo baja prevalencia en el estudio, sin embargo, hay que tener en cuenta el periodo del estudio y las restricciones sanitarias asociadas a la pandemia.

Dumas et al. describió asociaciones entre agentes virales y los perfiles. [3] Perfil A con mayor probabilidad de infección por rinovirus (66% vs 12- 24% en otros perfiles) y

menor probabilidad de infección por VRS (18% en el perfil A frente a 63-89% en otros perfiles). Perfil B con la más alta probabilidad de infección por VRS (89%) seguido del perfil C (82%) y perfil D (61%). En nuestra cohorte, no se logra evidenciar una asociación clara debido a que solo en el 48% de los casos se logró aislar agente etiológico (51.9% IFV negativas). El principalmente agente aislado fue el rinovirus, su mayoría en el perfil C en un 18.6% (8), seguido del perfil A en un 8.8% (3). Mientras que el VRS, solo se encontró en un 7.7% (8) de los pacientes, principalmente en perfil C en un 9.3% (4) y perfil A en un 5.9% (2). Otro agente predominante fue el SARS-COV2 en un 12.5% (13) de la muestra total, distribuido principalmente en el perfil D en un 28.6 % (6), lo que concuerda con la presentación leve de esta enfermedad en la población pediátrica. El perfil C fue el único fenotipo donde se evidencia presencia de co-infección viral y bacteriana.

Se le realizó hemograma de ingreso al 88.5% de la muestra, donde el promedio para la hemoglobina fue significativamente menor en los pacientes del fenotipo C, mientras que el promedio de leucocitos absolutos fue mayor comparado con el resto de los perfiles. Esto puede deberse a que los pacientes del fenotipo C ingresaron con manifestaciones más severas, además de ser el único perfil con evidencia de co-infecciones bacterianas asociadas en un 16.3 % (7) de la población.

Con respecto a los tratamientos utilizados por perfil. Los broncodilatadores se utilizaron con mayor frecuencia en el perfil A en un 88.2% (30), seguido de corticosteroides inhalados en un 58.8% (20) y sistémicos en un 52.9% (18). Solo un 14.7% (5) de la muestra recibió tratamiento antibiótico durante la hospitalización. Dumas et al. también identificó que los broncodilatadores se prescribieron en su mayoría en el perfil A del cohorte EE.UU y finlandés (82% vs. 91%). [3] Al igual que los broncodilatadores, los corticosteroides predominaron en el perfil A de nuestra cohorte en un 58.8% (20) los inhalados y en un 52.9% (18) los sistémicos. Siendo predominante también en ambas cohorte internacionales en un 37% de la muestra. [3] El uso tan frecuente de broncodilatadores y corticosteroides en este perfil, puede verse influenciado por la presencia de antecedentes familiares y/o personales de sibilancias u atopia en estos pacientes. Sin embargo, las guías actuales no recomiendan su uso. [1] En el perfil B se prescribieron antibióticos en el 50% (3) de la población y broncodilatadores inhalados en el 33% (2), mientras que corticosteroides no fueron utilizados. En la cohorte de MARC-

30 USA, en el perfil B se utilizaron principalmente broncodilatadores en un 76% y antibióticos en un 23%, seguido de corticosteroides en un 21%. [3] El perfil C en nuestro estudio, al presentar clínica más severa, se prescribieron antibióticos en el 53.2% (23) de los casos, correspondiendo al mayor uso entre los perfiles. También con una alta prevalencia de uso de broncodilatadores en un 51.2% (22) y corticosteroides sistémicos en un 41.8% (18). Esto se observó en el estudio EE.UU de Dumas et al, donde el uso de antibióticos predominó en un 50% seguido de broncodilatadores en un 63% y corticosteroides sistémicos en un 31%. [3] Últimos dos con mayor prevalencia de uso que nuestra población. Los antibióticos también fueron los más utilizados en los pacientes del perfil D en un 42.9% (9) de los casos. Al igual que la cohorte EEUU, fue el segundo perfil donde más antibióticos fueron prescritos en un 29%. [3] Esto se podría explicar por la edad de los pacientes de este perfil, donde gran parte se encontraban en el periodo neonatal. Corresponde al perfil donde menos broncodilatadores fueron utilizados, solamente en el 14% (3) de los casos. No se utilizaron corticosteroides.

Recientemente se realizó un estudio de cohorte italiano retrospectivo entre noviembre de 2012 y mayo de 2019, con la intención de identificar los perfiles de bronquiolitis en esta población.[11] Sin embargo, no incluyeron dentro de las variables los antecedentes de atopia y/o asma familiar ni la historia previa personal de sibilancias. Solo un 0.76% (3) de los pacientes ingresaron con sibilancias. Con una muestra de 401 pacientes, identificaron 3 fenotipos que etiquetaron como clase 1, 2 y 3. La clase 1 (49%) compuesta principalmente por pacientes femeninos < 6 meses al momento de la hospitalización. Estos se presentaron con dificultad respiratoria al ingreso en el 100% de la muestra, además de otras manifestaciones graves como apneas. En esta clase predominó la infección por VRS. La clase 2 (77%) siendo la más prevalente en este estudio, compuesta principalmente por sujetos masculinos con < 6 meses de edad al ingreso. La clínica más predominante al ingreso fue la tos en un 90%, y solo un 12% tenía dificultad respiratoria. La clase 3 (19%) incluía la mayor proporción de sujetos masculinos en un 94%, compuesto principalmente por niños > 6 meses. El 70% ingresó con tos y solo el 12% presentó dificultad respiratoria; ninguno con clínica de apneas. [11] Comparando con nuestro cohorte, el perfil C presenta similitudes con la clase 1, principalmente con la presencia de manifestaciones severas como las retracciones y apneas. No se encontraron otras similitudes de importancia con la clase 2 y 3 de la cohorte italiano con respecto a nuestro estudio. Una gran diferencia entre nuestra cohorte y la italiano, es la cantidad de

pacientes que ameritaron estancia en UCI. Solamente un 11.7% de los pacientes requirieron cuidado intensivo en un periodo de estudio de 7 años, mientras que nuestra población a pesar de ser un año atípico por la pandemia COVID-19, un 19.2% ameritaron internamiento en UCI.

A pesar de lograr identificar estos fenotipos de severidad en nuestra población, hay que tomar en cuenta que la realización de este estudio fue durante año de pandemia por COVID- 19. Según los datos brindados por el comité de vigilancia epidemiológica del Hospital Nacional de Niños, en el año 2019 se obtuvo un total acumulado de 2421 hospitalizaciones por IRAG (883 en UCI y 1538 en salones generales). [19] Observándose una importante disminución en los internamientos por enfermedades respiratorias. La suspensión del calendario escolar, las medidas de aislamiento poblacional y la adquisición de prácticas higiénicas en la población en general, pudieron ser los factores importantes para disminuir la incidencia de esta enfermedad. Angoulvant et al. [16] demostró que estas medidas también tuvieron un impacto crítico en la transmisión de numerosas enfermedades infecciosas, más específicamente en enfermedades pediátricas virales o provocadas por virus. Donde el número de visitas y admisión después del aislamiento disminuyó en un 68% y 45%, respectivamente. Además de una disminución significativa superior al 70% en gastroenteritis aguda, resfriado común, bronquiolitis y otitis media aguda en comparación con los valores esperados. Lo más característico de este año, fue la disminución en la incidencia de infección por VRS (1258 casos en el 2019 vs. 8 casos en 2020). Kuitunen et al. [17] también describe que el distanciamiento social y la presencia de grupos de guardería más pequeños, pueden disminuir la enfermedad y las hospitalizaciones causadas por el VRS. Observaron que la temporada de infección por VRS en el 2020 fue similar hasta la semana 10 (1 semana antes del inicio del bloqueo oficial), cuando la disminución en los casos fue súbita hasta llegar a cero en vez de un descenso progresivo. Por lo tanto, una limitación de nuestro cohorte fue su realización en tiempos de pandemia por lo previamente mencionado. Sin embargo, a pesar de estos factores y la muestra obtenida, se logró evidenciar que la bronquiolitis corresponde a una enfermedad heterogénea y el pertenecer a un fenotipo específico podría corresponder a cambios tanto en el manejo como en la severidad de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Se lograron identificar los 4 fenotipos de severidad (perfil A,B,C y D) de la bronquiolitis en nuestra población. Estos perfiles con similitudes en su definición y características comparándolo con la cohorte internacional (MARC- 30 USA). [3] El perfil C fue el fenotipo más predominante en un 41.3% de la población, caracterizándose por una presentación más severa de la enfermedad. A diferencia de la cohorte EEUU donde predominó el perfil B. El sexo masculino fue el más prevalente en todos los fenotipos, la mayoría de etnia hispana y procedentes del San José. Los pacientes de los perfiles A y C presentaron mayor historia de sibilancias previas, antecedente de atopias y heredofamiliares de asma. La presentación más frecuente al ingreso fueron las retracciones, seguido de tos y sibilancias. Los pacientes del perfil C ingresaron con otras manifestaciones más severas como apneas y crisis de cianosis. No se encontraron asociaciones entre factores de riesgo o antecedentes no patológicos con los perfiles de severidad, ingreso a UCI o mayor días de hospitalización. No se logró aislar agente etiológico en la mayoría de los casos, siendo el más frecuentemente aislado el rinovirus. No se encontraron asociaciones entre perfiles con el agente etiológico. Únicamente los pacientes del perfil C requirieron estancia en UCI con uso de otro dispositivo para oxigenoterapia además de naso cánula, presentando mayores complicaciones durante su hospitalización con mayor cantidad de co- infecciones y estancia hospitalaria más prolongada. El tratamiento utilizado más frecuentemente fueron los broncodilatadores, principalmente en los perfiles A y C. El uso de broncodilatadores y corticosteroides inhalados y sistémicos predominó en el perfil A (mayores antecedentes personales y o familiares de atopia y asma; presencia de sibilancias), mientras que la prescripción de antibióticos predominó en el perfil C (casos graves) y perfil D (paciente de menor edad < 2 meses). Describir la bronquiolitis como una enfermedad heterogénea con fenotipos de severidad, podría ser útil para proporcionar un enfoque clínico adecuado e identificar la mejor opción terapéutica disponible para cada perfil.

LIMITACIONES

1. Estudio realizado en época de pandemia por COVID-19, en donde se dio un cambio en las rutinas de comportamiento de la población.
2. Pérdida de participantes por ausencia de encargado para firma del consentimiento informado.

SESGOS

1. Los participantes ingresados al HNN, no corresponden a la totalidad de los pacientes costarricenses internados por bronquiolitis al momento del estudio. Por lo que, al analizar la procedencia de cada perfil se debe de considerar un sesgo en la muestra. Además de ser analizado en porcentaje y no tasa poblacional.

RECOMENDACIONES

1. Seguimiento de los participantes mediante encuesta para describir enfermedad respiratoria a largo plazo como asma.
2. Continuación del estudio en épocas fuera de pandemia para evidenciar si hay cambios con respecto a la distribución de los fenotipos de severidad.
3. La formulación de nuevas guías de manejo en bronquiolitis a futuro, deberán tomar en cuenta la heterogeneidad de la enfermedad para proporcionar un enfoque clínico adecuado e identificar la mejor opción terapéutica disponible para cada perfil.

TABLAS

TABLA 1. Características socio-demográficas de los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020. N= 104

	TOTAL	FENOTIPOS			
		A	B	C	D
Prevalencia % (n)	100 (104)	32.7 (34)	5.8 (6)	41.3 (43)	20.0 (21)
SEXO					
Masculino	62.5 (65)	58.8 (20)	66.7 (4)	62.8 (27)	66.7 (14)
Femenino	37.5 (39)	41.2 (14)	33.3 (2)	37.2 (16)	33.3 (7)
EDAD MESES (Promedio ± DE)					
8.9 ±7.0		12.5±5.6 ^a	6.2±7.3 ^b	8.7±7.3 ^b	4.6±5.8 ^c
< 2 meses	22.1 (23)	-	33.3 (2)	25.6 (11)	47.6 (10)
2- 6 meses	16.3(17)	2.9 (1)	33.3 (2)	20.9 (9)	23.8 (5)
6- 12 meses	27.9 (29)	55.9 (19)	16.7 (1)	14.0 (6)	14.3 (3)
≥ 12 meses	33.7 (35)	41.2 (14)	16.7 (1)	39.5 (17)	14.3 (3)
ETNIA					
Afroamericana	-	-	-	-	-
Asiática	-	-	-	-	-
Caucásica	1.0 (1)	-	-	-	4.8 (1)
Hispánica	95.2 (99)	100.0 (34)	100.0 (6)	90.7 (39)	95.2 (20)
Indígena	3.8 (4)	-	-	9.3 (4)	-
PROCEDENCIA					
San José	74.0 (77)	91.2 (31)	-	65.1 (28)	85.7 (18)
Alajuela	9.6 (10)	5.9 (2)	33.3 (2)	11.6 (5)	4.8 (1)
Cartago	6.7 (7)	2.9 (1)	-	14 (6)	-
Heredia	3.8 (4)	-	66.7 (4)	-	-
Guanacaste	-	-	-	-	-
Puntarenas	1.9 (2)	-	-	2.3 (1)	4.8 (1)
Limón	2.9 (3)	-	-	7 (3)	-
Otro (EEUU)	1.0 (1)	-	-	-	4.8 (1)

*a es diferente significativamente de b (p≤0.05)

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes

TABLA 2. Antecedentes no patológicos y factores de riesgo de enfermedad de los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020, según estratificación por fenotipos. N=104

	TOTAL (n= 104)	FENOTIPOS			
		A (n= 34)	B (n= 6)	C (n= 43)	D (n= 21)
Vacunación	93 (97)	100.0 (34)	66.7 (4)	93 (40)	90.5 (19)
Cesárea	23 (24)	20.6 (7)	33.3 (2)	18.6 (8)	33.3 (7)
Lactancia materna	93 (97)	100 (34)	83.3 (5)	95.3 (41)	90.5(19)
LM exclusiva	53.6 (52)	41.2 (14)	66.7 (4)	55.8 (24)	47.6 (10)
LM mixta	46.4 (45)	55.8 (19)	2.4 (1)	39.5 (17)	42.9 (8)
Duración	6.4 ± 5.1	9.5±4.5 ^a	3.0±2.9 ^b	5.5±5.0 ^b	3.6± 4.1 ^b
Promedio ± DE					
Uso de Chupón	63.5 (66)	79.4 (27)	7.1 (3)	53.5 (23)	61.9 (13)
Uso de Chupeta	61.5 (64)	70.6 (24)	100.0	53.5 (23)	52.4 (11)
Nº habitaciones	2.4±0.9	2.4±0.8	2.6±0.8	2.4±0.9	2.5±1.2
Personas por hogar	4.6 ±1.5	4.4 ±1.4	4.1 ±0.4	4.8 ±1.8	4.6 ±1.1
Hermanos mayores	60.6 (63)	73.5 (25)	50.0 (3)	62.8 (27)	38.1(8)
Nº hermanos mayores	1.8 ± 1.0	1.6 ±0.9	1.3 ± 0.5	2.1± 1.1	1.9 ±1.4
Guardería	6.7 (7)	5.9 (2)	33.3 (2)	4.7 (2)	4.8 (1)
Edad ingreso meses	8.2 ± 3.3	6.5±0.7	11.0±1.4	7.5± 6.4	8.0
Prom ±DE					
Agentes contaminantes	50.9 (53)	58.8 (20)	33.3 (2)	60.5 (26)	23.8 (5)
Quemas	15.4 (16)	11.8 (4)	-	27.9 (12)	-
Construcción	1.9 (2)	2.9 (1)	-	2.3 (1)	-
Fábricas	1.0 (1)	2.9 (1)	-	-	-
Carreteras	7.7 (8)	11.8 (4)	-	7.0 (3)	4.8 (1)
Polvo	48.0 (50)	52.9 (18)	33.3 (2)	58.1 (25)	23.8 (5)
Aromatizantes	1.9 (2)	2.9 (1)	-	2.3 (1)	-
Desinfectantes	15.4 (16)	20.6 (7)	-	14.0 (6)	14.3 (3)
Cocina de Leña	5.8 (6)	2.9 (1)	-	9.3 (4)	4.8 (1)
Fumado pasivo	10.6 (11)	20.6 (7)	0.0	7.0 (3)	4.8 (1)
Fumado embarazo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

*a es diferente significativamente de b ($p \leq 0.05$)

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes

TABLA 3. Antecedentes personales y heredofamiliares de los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020, según estratificación por fenotipos. N=104

ANTECEDENTES % (n)		FENOTIPOS				
PERSONALES	A (n= 34)	B (n= 6)	C (n= 43)	D (n= 21)	TOTAL (n= 104)	
Sibilancias	76.5 (26)	-	34.9 (15)	-	39.4 (41)	
Atopias	32.4 (11)	-	11.6 (5)	9.5 (2)	18.7 (18)	
Rinitis	20.6 (7)	-	11.6 (5)	-	11.5 (12)	
Dermatitis	8.8 (3)	-	2.3 (1)	4.8 (1)	4.8 (5)	
APVL	5.9 (2)	-	-	9.5 (2)	3.8 (4)	
Alergias Alimentarias	-	-	-	-	-	
HEREDOFAMILIARES						
Asma	73.5 (25)	-	46.5 (20)	28.6 (6)	49.0 (51)	
Atopia	41.2 (14)	-	32.6 (14)	14.3 (3)	29.8 (31)	
Rinitis	32.5 (11)	-	23.3 (10)	9.5 (2)	22.1 (23)	
Dermatitis	8.8 (3)	-	9.3 (4)	4.8 (1)	7.7 (8)	
Alergias Alimentarias	-	-	-	-	-	

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes

TABLA 4. Presentación clínica al ingreso hospitalario de los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020, según estratificación por fenotipos. N=104

PRESENTACIÓN % (n)	FENOTIPOS				TOTAL (n= 104)
	A (n= 34)	B (n= 6)	C (n= 43)	D (n= 21)	
Sibilancias	100	100	65.1 (28)	-	65.4 (68)
Tos	85.3 (29)	83.3 (5)	81.4 (35)	71.4 (15)	80.8 (84)
Retracciones	94.1 (32)	50 (3)	93 (40)	71.4 (15)	86.5 (90)
Apnea	-	-	14.0 (6)	4.8 (1)	6.7 (7)
Crisis de cianosis	-	-	16.3 (7)	14.3 (3)	9.6 (10)
Otras	58.8 (20)	100	46.5 (20)	61.9 (13)	
Fiebre	23.5 (8)	66.7 (4)	14.0 (6)	33.3 (7)	24 (25)
Rinorrea	47 (16)	50 (3)	37.2 (16)	42.9 (9)	42 (44)
Vómitos	-	-	-	9.5 (2)	1.9 (2)
Diarrea	-	16.7 (1)	-	4.8 (1)	1.9 (2)
Estridor	-	-	2.3 (1)	-	1.0 (1)

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes

TABLA 5. Agentes etiológicos, número de patógenos aislados y exámenes complementarios realizado a los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020, según estratificación por fenotipos. N=104

ETIOLOGÍA % (n)	FENOTIPOS				TOTAL (n= 104)
	A (n= 34)	B (n= 6)	C (n= 43)	D (n= 21)	
VRS	5.9 (2)	-	9.3 (4)	9.5 (2)	7.7 (8)
Rinovirus	8.8 (3)	16.6 (1)	18.6 (8)	23.8 (5)	16.3 (17)
Metaneumovirus	2.9 (1)	-	-	-	1.0 (1)
Influenza A	-	-	-	-	-
Adenovirus	2.9 (1)	-	9.3 (4)	-	4.8 (5)
SARS-COV2	2.9(1)	66.7 (4)	4.7 (2)	28.6 (6)	12.5 (13)
Otros coronavirus	-	-	7 (3)	4.8 (1)	3.8 (4)
Parainfluenza 2	-	-	-	-	-
Parainfluenza 3	2.9 (1)	-	4.7 (2)	-	2.9 (3)
Enterovirus	-	-	2.3 (1)	-	1.0 (1)
Negativo	73.5 (25)	16.6 (1)	51.2 (22)	28.6 (6)	51.9 (54)
Nº DE PATÓGENOS					
1	26.5 (9)	66.6 (4)	41.8 (18)	66.6 (14)	43.3 (45)
2	-	-	2.3 (1)	-	1.0 (1)
4	-	-	2.3 (1)	-	1.0 (1)
Otros gémenes	-	-	16.3 (7)	-	6.7 (7)
HEMOGRAMA (Prom, DE)					
Hemoglobina	11.4±1.3 ^b	11.4±0.9 ^b	10.8 ±1.9 ^a	12.2±1.9 ^b	
Leucocitos	11646.4 ±4123.9	9470.2±5118.5	13516.8±7748.9	12171.0± 6148.9	
Segmentados %	60.4±20.30	27.2±22.29	49.1±23.1	35.6±16.5	
Segmentados absolutos	7560.7±3815.3	3419.8±3622.8	7135.3±5963.9	4596.5±3335.9	
Linfocitos %	29.4±16.2	56.0±19.7	37.5±19.9	47.1±15.1	
Linfocitos absolutos	3895.0±2661.5	5899.2±1496.8	4738.2±2809.1	5657.6±3360.6	
Plaquetas	374264.0±129066.5	430016.7±172430.9	356073.0±140409.3	398050.0±132832.9	
ESTUDIOS INMUNIDAD % (n)					
VIH Negativo	-	-	9.3 (4)	-	3.8 (4)
Inmunoglobulinas	-	-	7 (3)	-	2.9 (3)
	-	-	2.3 (1)	-	1.0 (1)

*a es diferente significativamente de b ($p \leq 0.05$)

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes

TABLA 6. Manejo y complicaciones durante hospitalización de los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020, según estratificación por fenotipos. N=104

OXIGENOTERAPIA % (n)	FENOTIPOS				TOTAL (n= 104)
	A (n= 34)	B (n= 6)	C (n= 43)	D (n= 21)	
Nasocánula	100 (34)	100 (6)	97.7 (42)	100 (21)	99 (103)
Días O2 NSC (Prom, DE)	3.0±1.2 ^b	2.3±1.7 ^b	4.4±2.5 ^a	2.9±1.4 ^b	3.5 ±2.0
Cánula de alto flujo	-	-	65.1 (28)	-	26.9 (28)
Días CAF (Prom, DE)	-	-	2.8±2.4	-	
VMA	-	-	34.9 (15)	-	14.4 (15)
Convencional	-	-	97.7 (42)		
VAF	-	-	2.3 (1)		
Días TET (Prom, DE)	-	-	4.1±4.6	-	
CPAP	-	-	7.0 (3)	-	2.9 (3)
Días CPAP (Prom, DE)	-	-	1.3 ±0.6	-	
OTRAS MEDIDAS					
Uso de volumen	2.9 (1)	-	23.3 (10)	4.8 (1)	11.5 (12)
Uso de inotrópicos	-	-	7.1 (3)	-	2.9 (3)
Epinefrina	-	-	4.7 (2)	-	1.9 (2)
Días EPI (Prom, DE)	-	-	2.7 (3.8)	-	
Norepinefrina	-	-	7.1 (3)	-	2.9 (3)
Días NE (Prom, DE)	-	-	2.3 (1.5)	-	
Dopamina	-	-	-	-	
Dobutamina	-	-	-	-	
Otras medidas	-	-	4.7 (2)	-	1.9 (2)
Pronación	-	-	4.7 (2)	-	1.9 (2)
Hemodiálisis	-	-	-	-	
ECMO	-	-	-	-	
Oxido Nítrico	-	-	2.3 (1)	-	
Ingreso a UCI	-	-	46.5 (20)	-	19.2 (20)
Días UCI (Prom ±DE)	-	-	5.6 ± 5.2	-	1.0 ± 3.1 (1-25 días)
Días de hospitalización total (Prom ±DE)	3.8±1.3 ^b	4.2±1.2 ^b	10.3±7.5 ^a	4.0±1.2 ^b	6.5±5.6 (1- 42 días)
COMPLICACIONES % (n)					
Bronconeumonía	-	-	23.3 (10)	-	9.6 (10)
Derrame pleural	-	-	-	-	
Atelectasia	2.9 (1)	-	23.3 (10)	-	10.6 (11)
Neumotórax	-	-	-	-	
Muerte	-	-	2.3 (1)	-	1.0 (1)

*a es diferente significativamente de b (p≤0.05)

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes

TABLA 7. Tratamiento empleado durante la hospitalización de los pacientes menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de febrero 2020 a octubre 2020, según estratificación por fenotipos. N=104

TRATAMIENTO % (n)	FENOTIPO				TOTAL (n= 104)
	A (n= 34)	B (n= 6)	C (n= 43)	D (n= 21)	
Prescripción de antibiótico	14.7 (5)	50.0 (3)	53.5 (23) *	42.9 (9)	38.5 (40)
Cefotaxime	5.9 (2)	-	25.6 (11)	-	12.5 (13)
Ampicilina	5.9 (2)	50.0 (3)	34.9 (15)	33.3(7)	26.0 (27)
Clindamicina	-	-	9.3 (4)	-	3.8 (4)
Vancomicina	-	-	4.7 (2)	-	1.9 (2)
Gentamicina	-	-	-	-	-
Amikacina	2.9 (1)	33.3 (2)	14 (6)	38.1 (8)	16.3 (17)
Amoxicilina	5.9 (2)	-	-	-	1.9 (2)
Linezolid	-	-	2.3 (1)	-	1.0 (1)
Claritromicina	-	-	2.3 (1)	4.8 (1)	1.0 (1)
Broncodilatadores	88.2 (30)	33.3 (2)	51.2 (22)	14.3 (3)	54.8 (57)
Salbutamol	64.7 (22)	33.3 (2)	34.9 (15)	14.3 (3)	40.3 (45)
Salbutamol y Bromuro de Ipratropio	23.5 (8)	-	16.3 (7)	-	14.4 (15)
Corticoesteroides inhalados	58.8 (20)	-	27.9 (12)	-	30.8 (32)
Beclometasona	58.8 (20)	-	27.9 (12)	-	-
Corticoesteroides sistémicos	52.9 (18)	-	41.8 (18)	-	34.6 (36)
Dexametasona	11.8 (4)	-	30.2 (13)	-	-
Prednisona	52.9 (18)	-	25.6 (11)	-	-
Metilprednisolona	-	-	-	-	-
Uso previo de acetaminofén	61.8 (21)	66.7 (4)	30.2 (13)	19 (4)	40.3 (42)
Uso previo de ATB	11.8 (4)	-	2.3 (1)	4.8 (1)	5.7 (6)

*p≤ 0.05 para la frecuencia de administración de ATB por perfil, mediante prueba de Chi-cuadrado

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes

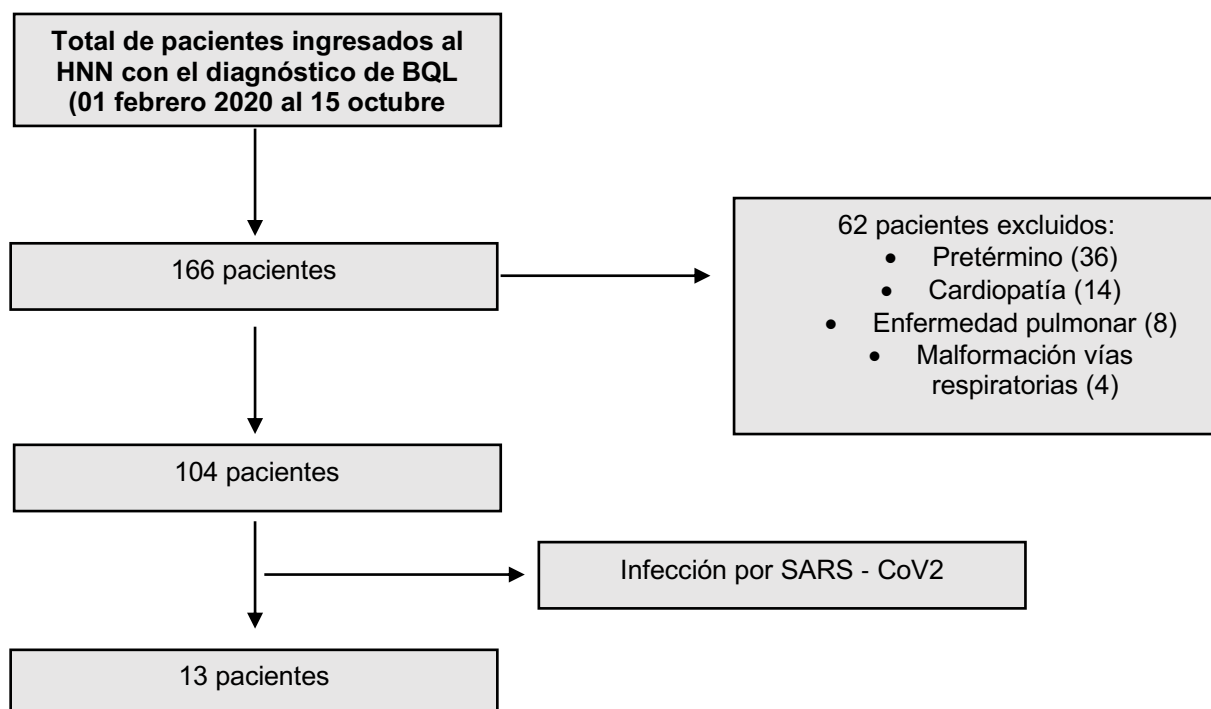
TABLA 8. Análisis univariado de factores de riesgo para estancia en UCI de los pacientes de 0 a 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis.

CATEGORÍA	N	%	OR (INTERVALO DE CONFIANZA 95%)	p
ANTECEDENTES				
Asma Familiar	51	49.0	1.19 (0.44-3.22)	0.72
Atopia Familiar	31	29.8	1.10 (0.37-3.24)	0.85
Antecedentes Personales de Sibilancias	41	39.4	1.14 (0.41-3.14)	0.79
Parto por cesárea	24	23.0	0.86 (0.25-2.91)	0.77
Lactancia Materna	98	94.2	0.42 (0.71-2.47)	0.81
Vacunación	97	93.3	1.36 (0.15-12.07)	0.32
Exposición a agentes contaminantes	53	50.9	2.43 (0.84-7.01)	0.09
CLÍNICA DE INGRESO				
Sibilancias	68	65.4	1.18 (0.40-3.42)	0.75
Retracciones	90	86.5	3.25 (0.39-26.50)	0.24

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes

FIGURAS

Figura 1. Pacientes reclutados menores de 2 años de edad ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en el período de febrero 2020 a octubre 2020.



Fuente: Elaboración propia con información de expedientes

ANEXOS



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico

Hospital Nacional de Niños

Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517

05 de febrero de 2020

CEC-HNN-040-2020

**FORMULARIO COM-I
AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN**

CERTIFICADO # CEC-HNN-041-2019

Tipo de solicitud:	Aprobación de protocolo por primer vez
Número de sesión:	CEC-HNN-003-2020
Fecha sesión:	31 de enero del 2020.
Nombre de los miembros del Comité que participaron en la revisión de este protocolo de investigación:	Licda. Marlyn Soto Cruz y Dra. Guiselle Zeledón Solano.
Título de la investigación:	"Identificación de los fenotipos de severidad de los pacientes de 0 a 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en el período de febrero 2020 a octubre de 2020.". Versión 2.0
Número protocolo CCSS:	CEC-HNN-041-2019.
Nombre del investigador principal:	Dra. Lydiana Ávila de Benedictis
Nombre de los sub-investigadores:	Dra. Fabiola Álvarez Mora, Dr. Jorge Rodríguez Rodríguez y la Dra. Gabriela Ivankovich Escoto
Nombre del patrocinador:	NO APLICA
Número de protocolo del patrocinador (si aplica):	NO APLICA
Nombre del CRO (si aplica):	NO APLICA
Nombre del coordinador (si aplica):	NO APLICA
Nombre del tutor institucional (solo para investigaciones para optar por un título académico):	NO APLICA
Nombre de centro(s) asistencial(es) donde se realizará la investigación:	Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"
Número de participantes propuesto por centro(s) asistencial(es):	329 participantes
Duración de la investigación (en meses):	8 meses
Versión del protocolo revisado:	Versión 2.0 / 31 de enero del 2020.
Versión del consentimiento informado para casos y controles revisado (si aplica):	SI APLICA, Versión 2.0 / 31 de de enero del 2020
Versión del asentimiento informado revisado (si aplica):	NO APLICA
Versión del anuncio de publicidad revisado (si aplica):	NO APLICA
Resolución del comité	Resolución del comité: APROBADO, esta recomendación es válida hasta ENERO 2021.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños
Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517

El comité procede al análisis del estudio y emite los siguientes criterios: de forma unánime por los miembros del CEC-HNN, acuerdan **aprobar** el presente estudio y se le otorga el número de protocolo **CEC-HNN-041-2019**.

Se le adjuntan las copias firmadas, selladas y fechadas

- Formulario AP-I del 31 enero del 2020, versión 2.0
- Formulario AP-II del 31 enero del 2020, versión 2.0
- Formulario AP-III del 31 enero del 2020, versión 2.0
- Formulario AP-IV del 31 enero del 2020, versión 2.0
- Formulario AP-V del 24 enero del 2020, versión 1.0
- Hoja de recolección de datos del 31 enero del 2020, versión 2.0
- Consentimiento informado para padres del 31 enero del 2020, versión 2.0
- Entrevista Telefónica a los 3 mese del 31 enero del 2020, versión 2.0

Usted deberá sacar copias de la hoja de recolección de datos para ser utilizadas en la recolección de datos respectiva.


A la vez, le recuerdo obligatoriedad de enviar un informe trimestral mientras se desarrolle la investigación, en el Formulario INF-I Presentación de Informes. Este informe debe ser presentado al CEC el primer viernes de los meses enero, abril, julio y octubre, independientemente de la fecha de inicio del estudio y constituye un factor condicionante para la continuación del mismo. Asimismo, al concluir la investigación debe adjuntar un informe final en el Formulario RES-II Presentación de Resultados de Investigación Biomédica Observacional. Estos formularios están disponibles en www.cendeiss.sa.cr, vínculo Bioética. Se le recuerda que es su obligación realizar la publicación de su investigación. Debe solicitar una autorización formal al CECI-CENDEISSS como dicta la Normativa vigente. Una vez que haya realizado la publicación, debe remitir copia al CONIS y a este CEC, según el artículo 51 inciso aa y artículo 52 de la Ley 9234.

MARIELA ROJAS
SOLANO (FIRMA)

Firmado digitalmente por MARIELA ROJAS
SOLANO (FIRMA)
DN: SERIALNUMBER=CPP-01-0853-0035,
SN=ROJAS SOLANO, G=MARIELA, C=CR,
O=PERSONA FISICA, OU=CIUDADANO,
CN=MARIELA ROJAS SOLANO (FIRMA)
Razón: Soy el autor de este documento
Ubicación:
Fecha: 2020-02-17 12:24:55
Firmat Reason: Ubicación: 0 0 1

Licda. Mariela Rojas Solano
Presidente a.i
CEC-HNN

MRS/ GET.

 Dra. Olga Arguedas Arguedas, Directora Hospital de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"
Sub-área de Bioética, CENDEISSS.
Archivo



**FORMULARIO COM-II
AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN**

10 de febrero de 2020
DG-HNN-255-20

Doctora
Lydiana Ávila de Benedictis
Investigadora Principal

Asunto: "Identificación de los fenotipos de severidad de los pacientes de 0 a 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en el período de febrero 2020 a octubre de 2020". Versión 2.0

Estimada Doctora Ávila:

De conformidad con lo establecido en la Ley N° 9234 Ley Reguladora de Investigación Biomédica, el Reglamento N° 39061-S, y sus reformas mediante el Decreto No. 39533-S de fecha 04 de marzo de 2016 y la "Modificación y adición normativa para la aprobación de estudios observacionales en los centros asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social", en lo que se encuentra vigente, el Comité Ético Científico Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", ha revisado su propuesta de investigación y considera que ésta cumple con los requisitos éticos y científicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse. Esta Dirección General procede a autorizar los procedimientos aprobados por el Comité Ético Científico para el desarrollo de la misma, incluyendo la revisión de los expedientes clínicos (si aplica); tomando en consideración su compromiso como investigador de preservar la confidencialidad de los datos.

Número de protocolo asignado: **CEC-HNN-041-2019.**

Número de la sesión en que se aprobó este estudio: **CEC-HNN-003-2020.**

Nombre de los otros subinvestigadores (si hubiera): **Fabiola María Álvarez Mora, Dra. Gabriela Ivankovich Escoto y Dr. Jorge Manuel Rodríguez Rodríguez.**

Nombre del centro(s) y el(los) servicio(s) donde se realizará la investigación: **Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"**

Esta recomendación es válida hasta: **01/2021.**

Nombre de los miembros del CEC que participaron en el análisis de este estudio: **Licda. Marlyn Soto Cruz y Dra. Guiselle Zeledón Solano.**

A la vez, le recuerdo obligatoriedad de enviar un informe trimestral mientras se desarrolle la investigación, en el **Formulario INF-I Presentación de Informes**. Este informe debe ser presentado al CEC el primer viernes de los meses enero, abril, julio y octubre, independientemente de la fecha de inicio del estudio y constituye un factor condicionante para la continuación del mismo. Asimismo, al concluir la investigación debe adjuntar un informe final en el **Formulario RES-II**

Autorización de protocolo de Investigación **CEC-HNN-041-2019.**
Versión 2.0 del formulario. Fecha de realización 27-08-2019, fecha de aprobación CEC: 30/08/19
Sesión-032-2019

Página 1 de 2



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico

Hospital Nacional de Niños

Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517

Presentación de Resultados de Investigación Biomédica Observacional. Estos formularios están disponibles en www.cendeiss.sa.cr, vínculo Bioética. Se le recuerda que es su obligación realizar la publicación de su investigación. Debe solicitar una autorización formal al CECI-CENDEISS como dicta la Normativa vigente. Una vez que haya realizado la publicación, debe remitir copia al CONIS y a este CEC, **según el artículo 51 inciso aa y artículo 52 de la Ley 9234.**

Atentamente,

OLGA ELENA
ARGUEDAS
ARGUEDAS (FIRMA)

Firmado digitalmente por
OLGA ELENA ARGUEDAS
ARGUEDAS (FIRMA)
Fecha: 2020.02.10 13:30:27
-06'00'

Dra. Olga Arguedas Arguedas
Directora General

OAA/GET.

Dr. Fred Cavallo Ata, Presidente a.i Comité Ético Científico
Sub-área de Bioética, CENDEISS
Archivo



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

HOJA #

Anexo 4. Consentimiento Informado para Padres de Familia.

Estudio "Identificación de los fenotipos de severidad de los pacientes de 0 a 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en el período de febrero 2020 a octubre 2020."

Investigadores Principales: Dra. Lydiana Avila De Benedictis (Neumóloga Pediatra). Jefe del Departamento de Medicina. Teléfono: 8383-14-63. Correo: lavila@ccss.sa.cr

Investigadores Secundarios: Dra. Fabiola Álvarez Mora (Residente Pediatría UCR). Teléfono: 83041539 Correo: alvarezmora.fabiola@gmail.com, Dr. Jorge Rodríguez Rodríguez (Residente Pediatría UCR). Teléfono: 89394204 Correo: joerod_146@hotmail.com Dra. Gabriela Ivankovich Escoto (Inmunóloga Pediatra, Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica) Teléfono 2523-3600, ext 3309; Correo electrónico givankovich@ccss.sa.cr.

Usted está siendo invitado(a) a participar porque su niño(a) está hospitalizado por bronquiolitis que corresponde a una enfermedad frecuente en menores de 2 años donde se inflaman las vías respiratorias secundario a una infección viral y se desea realizar una investigación titulada "Identificación de los fenotipos de severidad de los pacientes de 0 a 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en el período de febrero 2020 a octubre 2020.". El propósito del estudio es identificar porque hay niños que tienen una bronquiolitis más grave que otros. El participar en este estudio no tendrá ningún costo ni tampoco se pagará por el mismo. Los investigadores revisarán la información del expediente clínico del niño(a) y le realizarán unas preguntas sobre la enfermedad. Este estudio se realizará en el Hospital Nacional de Niños durante febrero 2020 hasta octubre 2020, se esperan aproximadamente 329 participantes.

Procedimientos: Si usted acepta participar en este estudio, se le realizará una encuesta con preguntas acerca de la salud respiratoria de su hijo(a), adicionalmente se revisará el expediente si usted lo permite. Posterior al egreso si lo autoriza se le realizará una llamada telefónica para averiguar cómo continua la salud respiratoria de su niño(a) luego de haberse ido del hospital. No hay recolección de muestras en este estudio.

Voluntariedad: Usted puede elegir participar o no en este estudio. Cualquier decisión que elija no cambiará el manejo ni los servicios brindados durante este internamiento. Usted puede decidir dejar de participar en el estudio en cualquier momento y esto no tendrá ninguna repercusión.

Beneficios: Este estudio no representa ningún beneficio directo para el niño, sin embargo, al participar en esta investigación proporcionara datos importantes acerca de la bronquiolitis que podría ayudar a otros niños(as) en el futuro.

Riesgos: Participar en esta investigación no supone ningún riesgo adicional para el paciente que el propio de su enfermedad. El único riesgo es la confidencialidad, pero los investigadores no utilizarán el nombre de su hijo(a), cuando se recojan los datos se le dará un número y nunca se utilizará el nombre, número de expediente ni número de cédula.

Confidencialidad: Todos los datos brindados serán confidenciales. Solo los investigadores pueden acceder a la base de datos. No se divulgará el nombre ni el número de expediente ni de cédula de ningún participante. Todos los datos serán guardados bajo llave y contraseña. Al tratarse de un estudio de investigación los datos pueden ser revisados por los comités de investigación del Hospital Nacional de Niños, de la CCSS o del CONIS.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Costos y pagos por participar en el estudio: No hay costo adicional por participar en el estudio, pero usted tampoco recibirá ningún pago.

En caso que haya algún cambio en el estudio se lo haremos saber antes de aplicar este cambio.

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños, que es un comité cuya tarea es asegurarse de que se protejan a los participantes en la investigación.

Personas a las que puede acudir: Usted puede contactar a cualquiera de los investigadores por teléfono o por correo electrónico, si tiene alguna pregunta o inquietud acerca de su participación en este estudio. También puede comunicarse al CEC-HNN al teléfono 2523-3600, extensión 3517 o al correo electrónico cechnn@ccss.sa.cr de la secretaria del CEC. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en esta investigación, comuníquese con el Área de Investigación del Comité Local de Bioética en Investigación de la Caja Costarricense de Seguro Social, el cual se encuentra localizado en las instalaciones del CENDEISSS, contiguo al Hospital México, al teléfono 2519-3044 o a la dirección electrónica bioética@ccss.sa.cr. Además, usted puede comunicarse con el Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS) del Ministerio de Salud al teléfono 2257 7821 extensión 119 o al correo electrónico conis@misalud.go.cr

ACUERDOS

Yo he leído (o alguien ha leído conmigo) la información que se detalló anteriormente. Se me ha dado la oportunidad de preguntar. Todas mis preguntas fueron respondidas satisfactoriamente. He decidido, voluntariamente, firmar este documento para que mi hijo(a) participe en este estudio.

Nombre del niño(a)

Expediente

Nombre de madre/padre

Cédula

Firma

Fecha

En caso de ser paciente positivo por COVID-19 o responsables del paciente ausentes durante el internamiento por motivo de la pandemia COVID -19, se realiza consentimiento informado de forma telefónica al número _____

Nombre del responsable

Cédula

Fecha

Yo he explicado personalmente el estudio de investigación al participante y he respondido a todas sus preguntas. Considero que él (ella) entiende la información descrita en este documento de consentimiento informado y consiente libremente en participar en esta investigación.

Nombre del Investigador

Cédula

Firma

Fecha

Como parte del estudio hay que llamarlo después que su hijo(a) sale del hospital para conocer cómo ha estado la salud de su niño(a). Marque con una equis si usted está de acuerdo en llamarlo y a la par ponga sus iniciales.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Estoy de acuerdo () en que me contacten para las preguntas relacionadas con este mismo estudio. [Anotar iniciales del padre/madre] _____

Teléfono al que deseo ser contactado _____

No estoy de acuerdo () en que me contacten para las preguntas relacionadas con este mismo estudio. [Anotar iniciales del padre/madre] _____

Cuando los investigadores hayan terminado el estudio, usted desea recibir información:

Información que desea recibir Por favor, escriba las iniciales de su nombre en los siguientes espacios que aparecen en blanco, según desee o no recibir información relacionada con este estudio.

_____ Información general acerca de lo que se encontró con el estudio.

_____ No quiero recibir ninguna información sobre mi hijo(a).

En caso en que haya marcado que desea recibir información marque cómo desea recibirla

() por teléfono (mensaje de texto o mensaje de WhatsApp) al siguiente número _____

() por correo electrónico al siguiente correo: _____

Puede ser que los investigadores hagan otros estudios relacionados con bronquiolitis en el futuro. Por favor marque cómo quiere que lo contactemos. Marque con una equis la opción que usted desea y a la par ponga sus iniciales.

Estoy de acuerdo () en que me contacte en caso de futuros estudios de investigación relacionados con la enfermedad que tiene mi hijo(a). [Iniciales del padre/madre] _____

No estoy de acuerdo () en que me contacte en caso de futuros estudios de investigación relacionados con la enfermedad que tiene mi hijo(a). [Iniciales del padre/madre] _____



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

HOJA #

Anexo 2. Hoja de Recolección de Datos

Estudio "Identificación de los fenotipos de severidad de los pacientes de 0 a 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en el período de febrero 2020 a octubre 2020."

Investigadores Principales: Dra. Lydiana Avila De Benedictis (Neumóloga Pediatra). Jefe del Departamento de Medicina. Teléfono: 8383-14-63. Correo: lavila@ccss.sa.cr

Investigadores Secundarios: Dra. Fabiola Álvarez Mora (Residente Pediatría UCR). Teléfono: 83041539 Correo: alvarezmora.fabiola@gmail.com Dr. Jorge Rodríguez Rodríguez (Residente Pediatría UCR). Teléfono: 89394204 Correo: joerod_146@hotmail.com Dra. Gabriela Ivankovich Escoto (Inmunóloga Pediatra, Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica) Teléfono 2523-3600, ext 3309; Correo electrónico givankovich@ccss.sa.cr.

Número consecutivo del paciente _____ Fecha de Ingreso ___/___/___

Revisión de Criterios de inclusión

1. Rango de edad: 0 a 24 meses
2. Género: Femenino y masculino
3. Etnia: Cualquier etnia
4. Paciente con el diagnóstico de bronquiolitis (sin importar el agente etiológico)
5. Hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños (en cualquier servicio), incluyendo trasladados de otros hospitales.
6. Ingresados entre febrero 2020 a octubre 2020

Revisión de Criterios de exclusión

1. Pacientes con enfermedad subyacente al momento de ingreso: cardiopatía, displasia broncopulmonar, inmunodeficiencia diagnosticada previamente, prematuridad, oxígeno dependiente, fibrosis quística, malformaciones faciales o malformaciones congénitas de la vía aérea.

Cumple todos los criterios de inclusión y no tiene criterios de exclusión, por lo tanto, puede ser incluido en el estudio 1. Sí 2. No

DATOS DEMOGRÁFICOS

Fecha de Nacimiento ___/___/___ Edad en meses al ingreso _____

Sexo 1. Masculino 2. Femenino

Peso (kg) _____ Talla (cm) _____

Etnia 1. Afroamericana 2. Asiática 3. Caucásica 4. Hispánica 5. Indígena

Procedencia 1. San José

2. Alajuela



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

3. Cartago
4. Heredia
5. Guanacaste
6. Puntarenas
7. Limón
8. Otro _____

ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES

- Asma 1. Sí 2. No Parentesco: _____
- Atopia 1. Sí 2. No
- Si positivo, marcar cuál
- Rinitis Parentesco: _____
- Dermatitis Atópica o Eccema Parentesco: _____
- Alergia alimentaria Parentesco: _____
- Otro tipo de alergias Parentesco: _____

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

- Sibilancias previo al episodio 1. Sí 2. No
- Atopia 1. Sí 2. No
- Si positivo, marcar cuál
- Rinitis
- Dermatitis Atópica o Eccema
- Alergia a proteína de leche de vaca
- Alergia alimentaria, cuál _____
- Otros _____

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS

- Vacunas Completas 1. Sí 2. No
- Parto por Cesárea 1. Sí 2. No
- Lactancia Materna 1. Sí 2. No
- Si positivo, anotar Tiempo _____
- Si positivo, marcar tipo Exclusiva Mixta



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Chupón 1. Sí 2. No
Chupeta 1. Sí 2. No
Asistencia a guardería 1. Sí 2. No

Edad en meses ingreso a guardería _____

Habitación # Cuartos _____

Número de habitantes en el hogar: _____

Contaminación Ambiental (marcar en caso positivo)

- 1. Quemas
- 2. Construcción
- 3. Fabricas
- 4. Carretera
- 5. Polvo
- 6. Ceniza volcán
- 7. Aromatizantes
- 8. Desinfectantes
- 9. Otros _____

Hermanos mayores 1. Sí 2. No

Número de hermanos _____

Fumado pasivo 1. Sí 2. No

Parentesco: _____

Fumado materno en el embarazo 1. Sí 2. No

INTERNAMIENTO

Presentación de la Enfermedad

- 1. Sibilancias
- 2. Tos
- 3. Retracciones
- 4. Apneas
- 5. Crisis de cianosis
- 6. Otros _____

Estancia en Cuidados Intensivos 1. Sí 2. No # días _____



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Dispositivo de Oxigenoterapia Empleado	1. Naso cánula	<input type="checkbox"/>	# días _____
	2. Cánula de Alto Flujo	<input type="checkbox"/>	# días _____
	3. VMNI		
	CPAP	<input type="checkbox"/>	# días _____
	BiPAP	<input type="checkbox"/>	# días _____
Tipo de Ventilación Mecánica	4. Intubación Endotraqueal	<input type="checkbox"/>	# días _____
	1. Convencional	<input type="checkbox"/>	
	2. HFOV	<input type="checkbox"/>	
Volumen (cristaloides) para el manejo	1. Sí <input type="checkbox"/>	2. No <input type="checkbox"/>	
Inotrópicos para el manejo	1. Sí <input type="checkbox"/>	2. No <input type="checkbox"/>	
Tipo de inotrópico utilizado	1. Epinefrina	<input type="checkbox"/>	# días _____
	2. Norepinefrina	<input type="checkbox"/>	# días _____
	3. Dopamina	<input type="checkbox"/>	# días _____
	4. Dobutamina	<input type="checkbox"/>	# días _____
	5. Otro _____		# días _____
Necesidad de otra medida	1. Sí <input type="checkbox"/>	2. No <input type="checkbox"/>	
	Si positivo, marcar tipo	1. Pronación <input type="checkbox"/>	
		2. Hemodiálisis <input type="checkbox"/>	
		3. ECMO <input type="checkbox"/>	
	4. Otra _____		
Presentó alguna complicación en UCI	1. Sí <input type="checkbox"/>	2. No <input type="checkbox"/>	Si positivo Cuál _____
Etiología Viral Aislada	1. Virus Respiratorio Sincitial	<input type="checkbox"/>	
	2. Rinovirus	<input type="checkbox"/>	
	3. Metaneumovirus	<input type="checkbox"/>	
	4. Parainfluenzae 1	<input type="checkbox"/>	
	5. Parainfluenzae 2	<input type="checkbox"/>	
	6. Influenza A	<input type="checkbox"/>	
	7. Adenovirus	<input type="checkbox"/>	



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

8. Negativo

9. Otros. _____

Número de Patógenos Aislados _____

Otro germen microbiano aislado 1. Sí 2. No Si positivo Cuál _____

Tratamiento empleado (marcar en caso positivo)

1. Antibióticos Cuál _____

2. Broncodilatadores inhalados Cuál _____

3. Corticoesteroides inhalados Cuál _____

4. Corticoesteroides sistémicos Cuál _____

5. Otro _____

Uso de acetaminofén previo al episodio 1. Sí 2. No

Uso de antibióticos previo al episodio 1. Sí 2. No

Complicaciones 1. Bronconeumonía

2. Derrame pleural

3. Atelectasia

4. Neumotórax

5. Muerte Si positivo anotar causa _____

Valores de laboratorio al ingreso (anotar valor)

	Valor Reportado
Hemoglobina (g/dl)	
Leucocitos (/mm ³)	
% PMN	
PMN (/mm ³)	
% Linfocitos	
Linfocitos (/mm ³)	
Plaquetas (/mm ³)	

Estudio de inmunidad 1. Sí 2. No Cuál (si positivo) _____

Días de estancia hospitalaria _____

Iniciales de Persona que recolecto los datos _____ Fecha de recolección _____



HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS
 “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
 Centro de Ciencias Médicas de la
 Caja Costarricense de Seguro Social



10 de noviembre del 2020

CEC-HNN-344-2020

Doctora
 Lydiana Ávila de Benedictis
Investigadora Principal

Asunto: Solicitud de Revisión de Enmienda del protocolo de investigación: **CEC-HNN-041-2019.**

Estimada Dra. Ávila:

Se le informa, que en sesión N° 030-2020 celebrada el 05 de noviembre del 2020 el Comité Ético Científico HNN discutió su solicitud de enmienda, recibida el 29 de septiembre del 2020.

Este CEC realizo la revisión de la documentación adjunta y determina lo siguiente: en forma unánime acordó **aceptar su solicitud de enmienda** donde propone cambios Instrumento de recolección de datos, número de participantes y otros aspectos.

Se le entrega una copia de la solicitud de enmienda aprobada y sellada por un miembro de este CEC, junto con el AP-II, Hoja de recolección de datos y Consentimiento Informado para Padres de Familia.

Sin otro particular, se despide.

FRED CAVALLO Firmado digitalmente por
FRED CAVALLO AITA (FIRMA)
 AITA (FIRMA) Fecha: 2020.12.16 21:37:34
-06'00"

Dr. Fred Cavallo Aita
Presidente a.i CEC-HNN

📁 Subinvestigador: Dra. Fabiola Álvarez Mora, Dra. Gabriela Ivankovich Escoto y Dr. Jorge Rodríguez Rodríguez.
 Archivo

BIBLIOGRAFÍA

1. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *PEDIATRICS*. 2014 Nov 1;134(5):e1474–1502
2. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):40–52.
3. Dumas O, Mansbach JM, Jartti T, Hasegawa K, Sullivan AF, Piedra PA, et al. A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax*. 2016 Jun 23;71(8):712–718.
4. Hasegawa K, Dumas O, Hartert TV, Camargo CA. Advancing our understanding of infant bronchiolitis through phenotyping and endotyping: clinical and molecular approaches. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2016 Aug 2;10(8):891–899.
5. Rodríguez-Martínez CE, Castro-Rodríguez JA, Nino G, Midulla F. The impact of viral bronchiolitis phenotyping: Is it time to consider phenotype-specific responses to individualize pharmacological management? *Paediatric Respiratory Reviews*. 2020 Apr;34:53–58.
6. Hasegawa K, Mansbach JM, Camargo CA. Infectious pathogens and bronchiolitis outcomes. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2014 Jul 1;12(7):817–828.
7. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2018 Jun;177(6):913–920.
8. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective Multicenter Study of Viral Etiology and Hospital Length of Stay in Children With Severe Bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Aug 1;166(8):700–16.

9. Hasegawa K, Mansbach JM, Teach SJ, Fisher ES, Hershey D, Koh JY, et al. Multicenter Study of Viral Etiology and Relapse in Hospitalized Children With Bronchiolitis: The Pediatric Infectious Disease Journal. 2014 Aug;33(8):809–13.
10. Dumas O, Hasegawa K, Mansbach JM, Sullivan AF, Piedra PA, Camargo CA. Severe bronchiolitis profiles and risk of recurrent wheeze by age 3 years. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019 Apr;143(4):1371-1379.e7.
11. Ferrante G, Fondacaro C, Cilluffo G, Dones P, Cardella F, Corsello G. Identification of bronchiolitis profiles in Italian children through the application of latent class analysis. Ital J Pediatr. 2020 Dec;46(1):147.
12. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. J Med Virol. 2020 Jul;92(7):747–754.
13. World Health Organization. Costa Rica: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Covid19.who.int. 2020 [cited September 2020]. Available from: <https://covid19.who.int/region/amro/country/cr>
14. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report [Internet]. Services.aap.org. 2020 [cited September 2020]. Available from: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
15. Rodríguez MS. La bronquiolitis en el año del COVID-19. *Archivos Argentinos Pediatría* 2020;118(3):222-223.
16. Angoulvant F, Ouldali N, Yang DD, Filser M, Gajdos V, Rybak A, et al. Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Impact Caused by School Closure and National Lockdown on Pediatric Visits and Admissions for Viral and Nonviral Infections—a Time Series Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jun 3;710:1–4.
17. Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M. Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral

Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Jul 28;39(12):e423–427.

18. Zúñiga V, Sánchez A, Fernández N, Ramírez H, Salazar H, Arroba R. Norma Nacional de Vacunación [Internet]. 1st ed. Costa Rica: Ministerio de Salud; 2013. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr>

19. Unidad Vigilancia Epidemiológica y Prevención Infecciones. Enfermedad Respiratoria Aguda Grave en el 2019. Presentado el, 2019 Dic; Hospital Nacional de Niños.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Fabiola Álvarez Mora, con cédula de identidad 304720615, en mi condición de autor del TFG titulado Identificación de los fenotipos de severidad de los pacientes de 0 a 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saínz Herrera en el período de febrero 2020 a octubre 2020.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Fabiola María Álvarez Mora

Número de Carné: 1389622 Número de cédula: 304720615

Correo Electrónico: alvarezmora.fabiola@gmail.com

Fecha: 09/01/2021 Número de teléfono: 83047539

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Lydiene Ávila de Benedictis

FIRMA ESTUDIANTE

Nota El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá