



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PPEM

Programa de Posgrado en
Especialidades Médicas

Identificación de los fenotipos de severidad de los pacientes de 0 a 2 años ingresados con bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de abril 2021 a abril 2023”: análisis de grupo no COVID-19.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría.

Dra. Natalia María Rivera Salazar

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica 2023

Dedicatoria

Le dedico este trabajo a mi esposo, mi familia y mis amigos que me han brindado un apoyo incondicional durante el proceso.

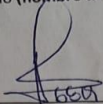
También a mi bebe que dio la fuerza para terminar este proceso.

Agradecimiento

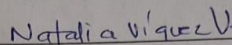
Le agradezco a Dios por permitirme concluir y a mi esposo, mi familia y amigos por la paciencia y la ayuda que me brindaron todos estos años.

Además, a mis tutores que fueron parte fundamental de este trabajo.

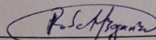
"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en (nombre de la especialidad) de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado (nombre de la especialidad)"



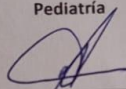
Dr. Manuel Soto Martínez, Profesor Posgrado de Pediatría, UCR
Tutor/Profesor Guía



Dra. Natalia Víquez Víquez, Profesora Posgrado de Pediatría, UCR
Lectora



Dr. Roberto Bogarín Solano, Director Coordinador Programa de Posgrado en la Especialidad en
Pediatría



Natalia María Rivera Salazar
Sustentante

Tabla de contenido

Dedicatoria	II
Agradecimiento	II
Hoja de aprobación	III
Tabla de contenido	IV
Resumen	V
Lista de tablas	VII
Lista de abreviaturas	VIII
Autorización	IX
Introducción	10
Objetivos	14
Materiales y métodos	15
Resultados	17
Discusión	24
Conclusiones	31
Limitaciones	32
Anexos	33
Bibliografía	34

RESUMEN

Introducción:

La bronquiolitis es una de las principales causas de hospitalización en lactantes y niños preescolares, principalmente menores de 6 meses. [1]. Hoy en día, se ha documentado que la susceptibilidad y la gravedad varían ampliamente según las características clínicas, epidemiológicas, antecedentes personales y familiares, lo que la hace una enfermedad muy heterogénea. [2]. Esta heterogeneidad de la bronquiolitis podría reflejar la existencia de varios fenotipos subyacentes o perfiles clínicamente significativos, descritos en cohortes internacionales. [3].

Materiales y métodos:

Se hizo un estudio ambiespectivo de cohorte observacional incluyendo los pacientes menores de 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis por cualquier germen que no fuera SARS-COV 2 al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el periodo del 01 abril 2021 al 30 abril 2023. Se obtuvo una muestra de 875 pacientes para el estudio.

Resultados:

Se realizó una aproximación (ya que muchos de los pacientes comparten características de varios o todos los grupos) a los 4 fenotipos de severidad descritos internacionalmente. El perfil A que se caracteriza por presentar APP de sibilancias y atopía y AHF de asma y alergia y puede tener sibilancias al ingreso, en el presente estudio dicho grupo se encuentra en tercer lugar con 148 (16,9%). El fenotipo B corresponde

a pacientes que presentaron sibilancias al ingreso, pero con ausencia de APP y/o AHF de asma o atopia, en nuestro protocolo este conjunto corresponde a un 8,1% (71). El conjunto C son pacientes más gravemente enfermos y que ameritan hospitalización en UCI, además de una estancia hospitalaria más prolongada (más 7 días) en nuestro estudio este grupo ocupó el primer lugar con 437 (49,9%). Por último, el perfil D que tiene una presentación clínica de menor severidad sin sibilancias al ingreso y con una duración de hospitalización corta (menos de 7 días) correspondió al segundo lugar con 219 (25,0%).

Conclusiones:

De los perfiles identificados en este estudio se han logrado reconocer similitudes en su definición y características comparándolo con estudios internacionales. El perfil C fue el fenotipo más predominante en un 49,9%; mientras que el menor fue el grupo B con 8,11%. Existen factores de riesgo asociados con la gravedad de la enfermedad como hacinamiento y contaminación. La presentación clínica más frecuente fue la tos y el tratamiento más utilizado fueron los broncodilatadores inhalados.


Reconocer la bronquiolitis como una enfermedad heterogénea (con diferentes fenotipos), podría ser útil para brindar un enfoque clínico más preciso de esta patología e identificar la forma la mejor forma de abordaje para cada perfil.

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1. Clasificación por lugar de procedencia pacientes de 0 a 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el periodo de abril 2021 a abril 2023 que no correspondan a COVID-19. 17
- Tabla 2. Factores de riesgo 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 periodo de abril 2021 a abril 2023 que no correspondan a COVID-19 18
- Tabla 3. Presentación clínica 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 periodo de abril 2021 a abril 2023 que no correspondan a COVID-19 19
- Tabla 4. Aislamiento viral 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 periodo de abril 2021 a abril 2023 que no correspondan a COVID-19. 20
- Tabla 5. Características clínicas según el virus asociado 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 periodo de abril 2021 a abril 2023 que no correspondan a COVID-19. (N=875) 21

LISTA DE ABREVIATURAS

BQL	Bronquiolitis
VRS	Virus Respiratorio Sincitial
MARC	Multicenter Airway Research Collaboration
EE. UU.	Estados Unidos
CR	Costa Rica
HNN	Hospital Nacional de Niños
COVID-19	Coronavirus 2019
UCI	Unidad de cuidados intensivos
IFV	Inmunofluorescencia viral
VMA	Ventilación mecánica asistida
CCSS	Caja Costarricense del Seguro Social


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 Matala Rivera Sobrar, con cédula de identidad 206740930, en mi condición de autor del TFG titulado Identificación de fenotipos de toxicidad de los parientes de Oryzias latipes con el dispositivo de bioquímica al nivel "Dr Carlos Sáenz Herrera" en el periodo abril 2021 a abril 2023 análisis
de grupo NO cand.

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.


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 asimismo 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 solo 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.

Introducción:

La bronquiolitis es una enfermedad común y una de las principales causas de hospitalización en lactantes y preescolares, principalmente menores de 6 meses. [1]. En las pautas de la Academia Americana de Pediatría (AAP) de 2014, la bronquiolitis se definió como una constelación de signos y síntomas clínicos que ocurren en niños menores de 2 años de edad, incluido un pródromo viral del tracto respiratorio superior seguido de un mayor esfuerzo respiratorio y sibilancias. Una creciente evidencia, ahora sugiere que la "bronquiolitis" probablemente representa un continuo de diferentes enfermedades que pueden compartir mecanismos biológicos (endotipos) y presentar características clínicas similares (fenotipos) que pueden requerir tratamiento individualizado [2].

Durante los dos primeros años, casi todos los niños están expuestos al virus sincitial respiratorio (VRS) y otros patógenos causantes de bronquiolitis (por ejemplo, rinovirus). De estos, aproximadamente el 40% de los niños desarrollan bronquiolitis clínica y un 3% son hospitalizados. [3]. La mayoría de los niños con bronquiolitis tienen una enfermedad leve; sin embargo, algunos niños ameritan consultar al servicio de emergencias (SEM), siendo la segunda causa de visitas al SEM, además es la principal causa de hospitalizaciones en este grupo etario [2], ya que los síntomas de esta enfermedad comienzan con rinitis o congestión y tos y pueden convertirse en síntomas de aumento de la dificultad respiratoria (taquipnea, sibilancias y uso de músculos accesorios) [5].

La bronquiolitis ocurre cuando los virus infectan las células epiteliales bronquiales terminales, causando daño directo e inflamación en los bronquios y bronquiolos pequeños. El edema, el moco excesivo y las células epiteliales desprendidas conducen a la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y atelectasias. Según las muestras de biopsia o autopsia en casos graves y estudios en animales, los cambios

patológicos comienzan de 18 a 24 horas después de la infección e incluyen necrosis de células bronquiales, interrupción ciliar e infiltración linfocítica peri bronquial. [1].

Los factores de riesgo para la bronquiolitis grave incluyen edad más joven (menos de 12 semanas), prematuridad, factores ambientales (como tabaquismo pasivo, hogar abarrotado, gran altitud) y comorbilidades (como defectos congénitos de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca congénita, inmunodeficiencia, enfermedad neurológica). [2].

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. [5].

Esta patología es causada por una infección viral. Aunque la proporción de enfermedades causadas por virus específicos varía según la estación y el año, el virus sincitial respiratorio (VRS) es la causa más común, seguido por el rinovirus. Las causas menos comunes incluyen el virus de la parainfluenza, el metapneumovirus humano, el virus de la influenza, el adenovirus, los coronavirus y el bocavirus humano, y actualmente el SARS-COV2. [1].

Según la evidencia de múltiples estudios internacionales, indican colectivamente que la bronquiolitis es una condición heterogénea. Se ha documentado que la susceptibilidad y la gravedad varían ampliamente según las características clínicas, como la edad cronológica, la raza / etnia y las afecciones coexistentes (por ejemplo, prematuridad, enfermedad pulmonar crónica del prematuro, enfermedad cardíaca congénita, inmunodeficiencia y enfermedad neurológica). Además, la gravedad de la enfermedad también varía según los factores ambientales, como la nutrición y el tabaquismo pasivo. También, el virus y la carga viral añade más complejidad. Finalmente, los estudios han reportado una variabilidad en la respuesta al tratamiento entre los subgrupos y un amplio rango de tiempo hasta la recuperación y un riesgo variable de recaída [2].

Esta 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. [2,4]

Por medio del fenotipaje se pueden detectar subgrupos homogéneos de pacientes con características específicas que permiten realizar una clasificación. Según las interacciones complejas y de alta dimensión entre el huésped, el medio ambiente y los factores microbianos en la bronquiolitis como historial personal de sibilancias o atopia, historial familiar de asma, las características clínicas (sibilancias, tos y presencia de retracciones), duración de estancia hospitalaria y la etiología viral. Se han evidenciado los siguientes perfiles: [2,4]

- 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 y una probabilidad más baja de infección por VRS.
- 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.
- Perfil C: Grupo más gravemente enfermo, con más probabilidad de presencia de retracciones de moderadas a graves y de estancia hospitalaria ≥ 7 días. Asocian una alta tasa de infección por VRS. Además, presencia de fiebre, ingesta oral inadecuada, admisión en la unidad de cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica.
- Perfil D: Grupo tenía la enfermedad menos grave e incluyo niños que no tenían sibilancias ni presencia de retracciones o con retracciones leves, y una estadía hospitalaria más corta.

Estos fenotipos podrían determinar la mejor opción terapéutica entre perfiles y sus roles a largo plazo en la salud respiratoria de cada paciente; por ejemplo, los pacientes del perfil A y C muestran un mayor riesgo de sibilancias a los 3 años. [4] sin embargo, actualmente 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, pero sí se ha descrito la necesidad de buscar las mejores opciones terapéuticas para cada fenotipo, además se encuentra en auge la clasificación de endotipos mediante biología molecular, genoma del huésped, transcriptoma, epigenoma, genoma viral, microbioma y metaboloma. [2].

Objetivos:**Objetivo general:**

Identificar 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 Saenz Herrera” en el periodo de abril 2021 a abril 2023 que no correspondan a COVID-19.

Objetivos específicos:

1. Agrupar a 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 a los pacientes con mayor severidad.

Materiales y métodos

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio ambispectivo de cohorte observacional incluyendo todos los pacientes de 0 a 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el periodo de 01 abril 2021 a 30 abril 2023. Dicho diagnóstico fue realizado por los médicos tratantes basado en la clínica de los pacientes. Los niños se encontraban en los diferentes servicios del centro de salud (lactantes Menores, Lactantes Mayores, Infectología y Unidad de Cuidados Intensivos). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito o vía telefónica de un padre o tutor de los pacientes incluidos en el estudio. El Comité Ético Científico local aprobó el protocolo el 31 de enero del 2020, se renovó el 21 de agosto del 2021 y posteriormente el 05 de octubre del 2022. Número original de protocolo CEC-HNN-041-2019.

Se tomaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión: Rango de edad: 0 a 24 meses, género: femenino y masculino, etnia: cualquier etnia, paciente con el diagnóstico de bronquiolitis, hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños (en cualquier servicio), incluyendo los traslados de otros hospitales, ingresados entre febrero 2021 a abril 2023.

Criterios de exclusión: 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.

Recolección de datos:

Se solicitó al departamento de estadística las bases de datos de abril 2021 hasta enero 2023 y se buscó en los expedientes electrónicos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión para el estudio de manera retrospectiva. De febrero a abril 2023 se realizó una recolección prospectiva de los pacientes.

Análisis estadístico:

Se realizó una revisión de expedientes electrónicos, registros de laboratorio y gabinete. 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 y Epiinfo 7.0 se realizó el análisis estadístico. El tamaño de la muestra inicial de todos los pacientes ingresados dentro del periodo del estudio correspondió a 1355 pacientes de los cuales se excluyeron 407 pacientes con base a los criterios de exclusión, para un total de 947, sin embargo, no se tomaron en cuenta los pacientes con Covid 19, por lo que al final se obtiene una muestra de 875 pacientes para el análisis del estudio. Los niños se clasificaron en función de sus antecedentes, las características clínicas de la bronquiolitis y la etiología viral en los 4 fenotipos de bronquiolitis.

Resultados

Fenotipos de Bronquiolitis:

Para las 4 variables específicas, se obtuvieron los siguientes datos:

- Perfil A: corresponde al tercer fenotipo más prevalente con 148 (16.9%) pacientes de la muestra.
- Perfil B: fenotipo menos frecuente en la población con 71 (8,1%) de los participantes.
- Perfil C: corresponde al fenotipo más prevalente en el estudio con 437 (49,9%) de los pacientes.
- Perfil D: con un 219 (25,0%) del total, corresponde al segundo fenotipo más frecuente.

Características epidemiológicas de la población:

De los 875 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio la edad promedio fue de 8,16 meses. 543 (60,0%) corresponde a hombres y 332 (37,9%) a mujeres; siendo los hombres más prevalentes en todos los grupos de fenotipos.

Del total de participantes del estudio 851 (97%) eran de etnia hispana, afroamericanos e indígenas 9 de cada grupo (1,0%), mientras que asiáticos y caucásicos corresponden a 3 pacientes de cada raza (0,3%). En cuanto a procedencia, la gran mayoría viven en San José, mientras que la minoría es representada por Puntarenas y 2 (0,2%) venían de otro país. (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación por lugar de procedencia pacientes de 0 a 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el periodo de abril 2021 a abril 2023 que no correspondan a COVID-19. (N=875)

Provincia	n (%)
San José	642 (73,4)
Cartago	82 (9,4)

Alajuela	57 (6,5)
Heredia	57 (6,5)
Limón	19 (2,2)
Guanacaste	9 (1,0)
Puntarenas	7 (0,8)
Otro	2 (0,2)

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes.

Antecedentes personales no patológicos y factores de riesgo:

Para la clasificación se tomaron en cuenta algunos factores de riesgo según los fenotipos de severidad de cada niño, se obtuvieron los datos que se muestran en la Tabla 2. En relación a la contaminación 75,9% de los pacientes tenía uno o varios agentes contaminantes, el principal fue cercanía del hogar a carreteras 564 (64,5%), seguido por polvo en la casa 346 (39,5%), quemas 115 (13,1%), construcciones 83 (9,5%), desinfectantes 60 (6,86%), fabricas 43 (9,5%), aromatizantes 22 (2,5%) y otros 64 (7,3%) como fumigaciones y otros químicos.

Tabla 2. Factores de riesgo 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 periodo de abril 2021 a abril 2023 que no correspondan a COVID-19. (N=875)

Factor de riesgo	n (%)
Esquema vacunal incompleto	54 (6,2)
Parto por cesárea	253 (28,9)
Ausencia lactancia materna	123 (14,1)
Asistencia a guardería	45 (5,1%)
Habitantes del hogar	-
Cantidad de cuartos	-
Contaminación	664 (75,9)
Hermanos mayores	586 (67,0)
Fumado pasivo	106 (12,1)

Fumado materno	14 (1,6)
----------------	----------

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes.

*Promedio

En cuanto a la vacunación, en todos los perfiles se encontraron pacientes con vacunación incompleta, siendo la vacuna de la influenza la que menos se aplicó. La lactancia materna presentó una alta prevalencia en todos los fenotipos; sin embargo, el grupo que menos lactancia materna tenía asociada fue el C. En cuanto a hacinamiento el grupo que más tenía esta característica fue el C y respecto a la contaminación, los más expuestos fueron los perfiles C y D.

Antecedentes personales patológicos (APP) y heredofamiliares (AHF):

De los antecedentes 475 (54,3%) presentaban AHF de asma y 98 (9,3%) AHF de atopia; un 16,3% (143) tenía APP de sibilancias y 54 (6,2%) de atopia, de los cuales 27 (50%) estuvo representado por rinitis; 16 (29,6%) tuvieron dermatitis atópica y 11 (20,4%) alergia a la proteína de leche de vaca. De estos, el grupo A fue el que más representación de AHF de asma y atopia presentó, al igual que APP de estos factores.

Características clínicas y presentación de la enfermedad:

En la Tabla 3 se describen las características clínicas de la presentación de los pacientes al ingreso al SEM, entre ellas sibilancias, tos, retracciones, apneas, cianosis y otros como rinorrea y fiebre o la combinación de varios de ellos, siendo la principal presentación la tos. Del fenotipo A y B el 100% tenían sibilancias al ingreso, el grupo D carece de esta característica. La presentación clínica de sibilancias o retracciones al ingreso, no se asoció con un mayor riesgo de ingreso a UCI cuadro más severo con un OR de 0,8 y 0,9 respectivamente.

Tabla 3. Presentación clínica 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 periodo de abril 2021 a abril 2023 que no correspondan a COVID-19. (N=875)

Presentación clínica	n (%)
Sibilancias	213 (24,3%)
Tos	647 (74,9%)

Retracciones	630 (72%)
Apneas	22 (2,5%)
Cianosis	57 (6,5%)
Otros	344 (39,3%)

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes.

Agentes etiológicos y exámenes complementarios:

En la Tabla 4 se indica los virus que se aislaron en los pacientes del estudio, la mayoría correspondió a virus respiratorio sincitial (VRS), seguido por rinovirus (hRV). Respecto a la cantidad de agentes aislados en 659 (74,4%) de los pacientes se documentó un solo germen, mientras que en el 91 (10,4%) se obtuvieron 2 virus, en 0,9% (8) 3 agentes virales y 0,3% (3) hasta 4 patógenos víricos. Del total de los participantes del estudio en 110 (12,6%) no se obtuvo aislamiento viral. Otros virus aislados en menor frecuencia fueron bocavirus y coronavirus humanos. De todos los pacientes en 9 (1,0%) se realizó además el aislamiento de una bacteria en el tracto respiratorio. El grupo C se caracterizó por presentar varios a agentes virales y la combinación de virus y bacterias de las cuales se aislaron dos *H. influenzae*, un caso de *M. Catarrhalis*, un *P. aeruginosa*, tres *S.aerus* metilino sensible y dos *S.pneumoniae*.

Tabla 4. Aislamiento viral 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 periodo de abril 2021 a abril 2023 que no correspondan a COVID-19. (N=875)

Aislamiento viral	n (%)
Virus respiratorio sincitial (VRS)	481 (55,0%)
Rinovirus (hRV)	300 (34,3%)
Metapneumovirus (HMPV)	11 (1,3%)
Parainfluenza 1 (PI 1)	9 (1,0%)
Parainfluenza 2 (PI2)	2 (0,2%)
Influenza A (IA 1)	1 (0,1%)
Adenovirus (Adeno)	29 (3,3%)
Varios virus	102 (11,4%)
Virus + bacteria	9 (1,0%)

Otros	3 (0,3%)
Ninguno	110 (12,6%)

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes.

En el estudio se documentaron algunas características fenotípicas de cada virus, por ejemplo, los pacientes donde se aisló VRS son los de menor edad, mientras que el grupo de influenza A el mayor. En el VRS, el hRV, el PI 1 y el grupo de varios virus predominó el sexo masculino, mientras en el HMPV, el adenovirus, la influenza A la mayoría fueron mujeres. De los pacientes que ameritan estancia en UCI se aislaron las múltiples etiologías virales, siendo el de mayor estancia el hRV y el de menor influenza A. El adenovirus fue el germen que más días de hospitalización promedio requirió. El grupo de hRV y el adenovirus fueron los que se asociaron más a AHF y APP de asma y atopia respectivamente. Todos los virus se asociaron de manera importante a contaminación, el que menos estuvo implicado con este factor fue el VRS. El fumado pasivo fue poco prevalente en todos los grupos. La presentación clínica al ingreso de sibilancias no fue un factor predominante en ninguno de los grupos y tampoco fue un factor de riesgo de severidad posterior. El grupo que presentó mayor eosinofilia fue el VRS.

Tabla 5. Características clínicas según el virus asociado de los pacientes de 0 a 2 años ingresados con el diagnóstico de bronquiolitis al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saenz Herrera” en el periodo de abril 2021 a abril 2023 que no correspondan a COVID-19. (N=875)

Características clínicas según virus asociados	n (%)							
	VRS	hRV	ADENO	META	PI 1	PI 2	I A	VARIOS
Edad promedio meses (DE)	8,1 (5,8)	10,9 (6,3)	11,6 (6,5)	7,2 (5,8)	7,6 (6,9)	11,5 (4,9)	20 (NA)	9,4 (6,4)
Sexo masculino	296 (61,5)	193 (64,3)	11 (38,0)	2 (18,2)	7 (77,7%)	1 (50,0)	0	37 (37,0)
Sexo Femenino	185 (38,5)	107 (35,6)	18 (62,0)	9 (81,8)	2 (22,2)	1 (50,0)	1 (100,0)	63 (63,0)
UCI	129 (26,8)	102 (34,0)	14 (42,3)	3 (27,3)	4 (44,4)	1 (50,0)	1 (100,0)	52 (52,0)
Días de hospitalización promedio (DE)	6,8 (4,9)	6,9 (4,9)	10,3 (6,5)	7,1(4,4)	6,4 (2,7)	7 (7,0)	8 (NA)	9,4 (6,6)
AHF asma y atopia	54 (11,2)	201 (67,0)	15 (51,7)	7 (63,6)	6 (66,7)	1 (50,0)	1 (100,0)	64 (64,0)

APP asma y atopia	69 (14,3%)	81 (27,0%)	10 (34,5%)	1 (0,9)	3 (33,3)	1 (50,0)	0	24 (24,0%)
Contaminación	137 (28,5)	211 (71,3)	26 (89,6)	10 (90,9)	8 (88,9)	2 (100,0)	1 (100,0)	89 (89)
Fumado	61 (12,7)	35 (11,6)	4 (13,8)	0	2 (22,2)	0	0	17 (17)
Sibilancias	109 (22,6)	89 (29,6)	9 (31,9)	1 (0,9)	1 (0,1)	1 (50,0)	0	23 (23)
Uso salbutamol	172 (35,8)	204 (68,0)	20 (68,9)	6 (54,5)	4 (36,4%)	2 (100,0)	1 (100,0)	64 (62,7)
Eosinófilos promedio	914,8	170,4	363,8	362,1	84,3	297,5	0	160,8

Fuente: Elaboración propia con información de expedientes.

Para este estudio, se realizó hemograma de ingreso a 800 (91,4%) de los pacientes con un promedio de 12650,9 leucocitos de los cuales 51% correspondió a neutrófilos, un 40% a linfocitos y un 1,14% a eosinófilos. Del total de participantes solo un 11 (1,26%) se le realizó estudios de inmunidad y todos estuvieron negativos.

Manejo y Complicaciones:

De los dispositivos de oxígeno utilizados 828 (94,6%) usaron nasocánula (NSC) 44,69%; (CAF) 391 (44,7%); VNI 89 (10,2%) e intubación endotraqueal 195 (22,2%). Es importante mencionar que estos dispositivos no son excluyentes y un mismo paciente pudo utilizar uno o todos ellos. De los niños que requirieron reanimación 120 (13,71%) requirieron volumen y 38 (4,34%) inotrópicos. En cuanto a la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), los pacientes tuvieron una estancia promedio de 5.7 días (mínimo 1 día y máximo 29 días) de los cuales 36 (15,9%) presentó complicaciones secundarias a su estancia en UCI como trombosis venosa profunda, transfusiones de hemoderivados y bronconeumonía asociada al ventilador y un 35 (15,4%) requirió otras medidas como pronación, óxido nítrico y ventilación de alta frecuencia. De todos los fenotipos el grupo C fue el que más ingresos a UCI tuvo, más días en dicha unidad representó y el que más ameritó otras medidas.

En general la gran mayoría de los pacientes no tuvo ninguna complicación 785 (89,7%). La principal complicación documentada fue la bronconeumonía en un 59 (6,7%); seguido de la atelectasia en 26 (3,0%); neumotórax en un 4 (0,5%) y por último se documentó 1 (01%) paciente con derrame pleural. Ningún paciente falleció por bronquiolitis en el periodo del estudio.

Se realizó una variable llamada “gravedad” la cual se definió con uso de CAF, VNI o intubación endotraqueal (TET), ingreso a UCI y hospitalización de más de 7 días. Del total de pacientes del estudio un 492 (56,2%) cumplieron con estas características, siendo la mayor representación del grupo C.

La estancia hospitalaria promedio fue de 6,87 días con un mínimo de 2 días y un máximo de 36 días en un paciente y en total fueron 6011 días por todos los 875 participantes del estudio. De todos los grupos el C tuvo una mayor estancia hospitalaria, mientras que el conjunto D fue el que menos días tuvo.

Tratamiento empleado:

Del total de pacientes ingresados en el estudio un 439 (50,2%) se trató con broncodilatadores inhalados (salbutamol) siendo este el principal tratamiento utilizado y representando en su mayoría por el fenotipo del virus hRV y adenovirus. Al 210 (24%) se les dio tratamiento antibiótico; un 112 (12,8%) fueron medicados con esteroides inhalados; mientras que un 124 (14,7%) utilizaron esteroides sistémicos. Además, un 279 (31,8%) no requirió ningún medicamento y un 17 (1,9%) recibió otros medicamentos como acetaminofén o solución hipertónica nebulizada. El uso de antibióticos predominó el perfil C y los más utilizados fueron ampicilina, clindamicina y cefotaxime.

Previo al internamiento 196 (22,4%) pacientes utilizaron acetaminofén y a un 94 (10,7%) se les administró un curso de antibióticos.

DISCUSIÓN

El presente estudio corresponde al segundo trabajo realizado en Costa Rica para la identificación de fenotipos de severidad de bronquiolitis, sin embargo, a diferencia del previo que se realizó en época de pandemia, este cuenta con una muestra poblacional mayor. Esta clasificación de grupos para esta enfermedad se realizó tanto por características clínicas, AHF y APP, factores de riesgo y agente etiológico, similar a estudios descritos internacionalmente [4,6]. En el presente trabajo el grupo más prevalente fue el perfil C (casos graves), seguido por el D (casos leves), posteriormente el fenotipo A (atópico), y por último el perfil B, en comparación con la literatura internacional, depende del estudio que se revise este orden puede variar [6]. En el caso específico de nuestro país, aunque los niños son altamente atópicos, el grupo D es similar a los casos de bronquiolitis más leves (ambulatorios) que son la gran mayoría de los casos y además parte de la recolección de datos se realizó durante la época de confinamiento por pandemia donde los pacientes estaban menos expuestos a desencadenantes alérgicos, lo cual cambió la epidemiología de esta enfermedad y podría explicar porque el perfil D es mayor que el A. [6,7]

De estos cuatro fenotipos, dos de ellos (A y B) incluyeron principalmente niños con sibilancias en la presentación al SEM, pero se diferencian en cuanto APP y AHF (historia de sibilancias y/o eccema) ya que estas características son más frecuentes en el perfil A y además presentan una diferencia en la etiología viral ya que la infección por rinovirus se asocia más al fenotipo A, mientras que VRS se presenta más en los grupos B y C. [8,9]. Esto es importante en el futuro de los pacientes, ya que si bien es cierto ambos conjuntos (A y B) tienen presencia de sibilancias al ingreso, estudios internacionales han demostrado que el fenotipo A tiene 2.5 veces más riesgo de desarrollar asma posteriormente. [9]

En cuanto a la distribución por edad y virus, el metapneumovirus, el parainfluenza 1 y VRS fue donde se encontraron los pacientes más jóvenes, esto es similar a las publicaciones internacionales ya que, dada su estructura, replicación, la inmunidad del huésped y la falta de memoria de este grupo de pacientes que predispone a la infección y reinfección por este germen. [10]

En cohortes internacionales predominó el sexo masculino en un 60%, al igual que el presente estudio en un 60,1% de la población [4] esto ya que el ser hombre es un factor de riesgo para bronquiolitis y asma. [1]

Al igual que un estudio costarricense previo que se realizó en el 2020, la mayoría de los pacientes fueron de etnia hispana y la mayor cantidad de pacientes provenían de San José [12]. La totalidad de los pacientes indígenas ingresados corresponden al grupo C de severidad, esto difiere de un estudio australiano realizado en población indígena, donde el grupo C fue el menos prevalente [14], en nuestra población, esto se explica ya que los indígenas no cuentan con acceso a servicios de salud tan fácilmente y viven en lugares alejados, lo que hace que al momento de consultar al médico los pacientes ya estén graves.

La mayoría de los pacientes que formaron parte del perfil A presentaron AHF de asma y atopia. Esto fue similar a lo descrito por Petrarca et al en EEUU y por otros cohortes estadounidenses y finlandés, donde los AHF de asma estuvieron más presentes en el perfil A en comparación con el resto de perfiles, caracterizando este perfil por atopia [4,11]. Similar a la literatura internacional, la mayoría de los pacientes del perfil A presentaron una estancia hospitalaria corta y solo un niño presentó una atelectasia como complicación. En resumen, el grupo A de este estudio, al igual que los estudios presentados, se caracterizó por pacientes con fenotipo atópico que tenían tanto APP de sibilancias y atopias como AHF, con presencia de sibilancias como manifestación principal y estancia hospitalaria corta con pocas o ninguna complicación.

El perfil más prevalente en este estudio fue el C en un 437 (49,9%), en comparación con el estudio MARC- 30 USA donde el fenotipo C fue el segundo más predominante en un 34%. A diferencia de la presente tesis donde la mayoría de los participantes de este grupo son mayores

de 6 meses, en la cohorte EEUU en este perfil se encontraron pacientes menores de 2 meses, esto posiblemente se explique por la pandemia de COVID 19 la cual cambió la epidemiología viral [7]. La población costarricense ameritó menor internamiento en UCI con un 214 (24,5%) y con una estancia promedio de 5.92 días, en comparación con la cohorte EE. UU con un 35% de ingresos [4] esto se podría explicar por las pocas camas que cuenta la UCI del Hospital Nacional de Niños porque hubo pacientes gravemente enfermos que tuvieron que mantener su estancia hospitalaria en el SEM o en salones de pediatría general dada la plétora de UCI. El 195 (44,6%) de los pacientes del perfil C requirieron TET, a diferencia de solo un 17% en la cohorte EE.UU, esto se puede justificar si en países del primer mundo cuentan con más dispositivos para la ventilación no invasiva que en nuestro país, de hecho el uso de otros dispositivos para oxigenoterapia no fue descrito en otros estudios internacionales de este tipo, sin embargo, en esta tesis predominó el uso de CAF 391 (44,7%) seguido por el VNI 89 (10,2%) en algún momento de su hospitalización. El NICE recomienda el uso de VNI en pacientes con fallo respiratorio inminente [15]. En la guía española e italiana sí se menciona el uso de CAF [16], en nuestro país, se menciona el uso de CAF o de CPAP en caso de dificultad respiratoria severa en la guía nacional [17], y en el caso de la guía del HNN, se menciona en primera instancia ante dificultad respiratoria grave la CAF, y en caso de no presentar mejoría considerar ventilación invasiva o CPAP [23]. Una revisión sistemática reciente, evaluó la eficacia de la CAF sobre el VNI en el tratamiento de la bronquiolitis, este estudio concluyó que no hay diferencia significativa entre la CAF y el VNI en términos de riesgo de ventilación invasiva, sin embargo, indican que se requieren más estudios sobre el tema [24]. Otra revisión sistemática estudió la efectividad de la CAF en comparación con oxigenoterapia de bajo flujo y ventilación no invasiva. Se concluyó que el uso de CAF no se asocia a una disminución de ventilación invasiva ni en el ingreso a UCI, por lo que no hay evidencia para usar CAF de forma generalizada en pacientes con diagnóstico de bronquiolitis (20).

El fenotipo C además asoció una mayor cantidad de otras medidas terapéuticas en un 35 (8.0%) del total de pacientes de este perfil y también más complicaciones 36 (8.2%). Este perfil presentó un promedio de estancia hospitalaria mayor a los otros fenotipos con un promedio de 8.49 días, esto 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 más de 7 días de hospitalización [4], esta situación se podría justificar por las complicaciones asociadas como síndrome de abstinencia, trombosis o sobre infección bacteriana, además en las UCI de otros países puede que se ingresen más pacientes con ventilación no invasiva lo que conlleva menos complicaciones y por lo tanto menos tiempo hospitalario . En el estudio MARC- 30 de Finlandia el perfil BC solamente un 4% ameritó internamiento en UCI y un 46% con una estancia de más de 3 días. [4].

El perfil D corresponde al segundo fenotipo más prevalente con un 219 (25,0%) estos son los pacientes con una presentación de enfermedad más leve, lo cual es compatible con los estudios internacionales tanto estadounidenses, italianos como finlandeses [4,10]. La tos fue la principal manifestación en la cohorte EE. UU al igual que la población de este estudio [4]. No tuvieron presencias de complicaciones durante el internamiento. Este perfil presentó una estancia hospitalaria corta de menos de 7 días. Esta característica se comparte con la cohorte EE. UU donde un 95% de los pacientes presentó una estancia de menos de 7 días [4], lo cual es esperable para pacientes menos graves.

De las variables de riesgo; la vacunación tuvo una alta prevalencia en los cuatro perfiles, sin embargo, un 6,60% (32) de los pacientes más graves tenían vacunación incompleta; en cuanto al parto por cesárea 140 (28,5%) de los niños severamente enfermos nacieron por este medio. El consumo de leche materna, fue prevalente en todos los fenotipos. La asistencia a guarderías no representó un mayor factor de gravedad, sin embargo, esta característica tuvo una baja prevalencia en este estudio.

El hacinamiento y el tener hermanos mayores se presentó con mayor frecuencia en los pacientes más enfermos, al igual que el estudio realizado por Ferrante el al. en Italia [15] y al igual que un estudio realizado en Panamá [18] estos son factores de riesgo para BQL grave.

La presencia de agentes contaminantes se observó más en el grupo C (severo) predominando carreteras, polvo y quemaduras. El fumado pasivo y el fumado materno fue poco prevalente en el estudio, pero al igual que estudios internacionales, se relacionan con enfermedad más severa [8,9] ya que también aumentan la probabilidad de BQL severa.

En esta cohorte el principal agente etiológico aislado fue el VRS en su mayoría del perfil C. El segundo virus en importancia fue el hRV, lo anterior concuerda con lo descrito por Dumas et al. [11]. El perfil C fue el único donde se evidencia presencia de co-infección viral y bacteriana, lo cual es compatible con los pacientes más graves.

De los tratamientos utilizados, los broncodilatadores se emplearon con mayor frecuencia, seguido de corticosteroides inhalados y posteriormente los sistémicos, llama la atención el amplio uso de esteroides documentado en nuestro estudio ya que no está recomendado su uso en las guías de manejo internacional. Una revisión sistemática de Cochrane revisó la eficacia y seguridad de glucocorticoides sistémicos e inhalados, se incluyeron 17 estudios que involucraron 2596 pacientes. Se concluyó que los corticoides sistémicos o inhalados no reducen de forma significativa la cantidad de ingresos hospitalarios de pacientes con bronquiolitis comparado con placebo, tampoco reduce la estancia hospitalaria [17]. Por otro lado, 210 (24,0%) participantes de la muestra recibieron tratamiento antibiótico durante la hospitalización, mientras que estos medicamentos predominaron en el grupo C en un 50,0% según Dumas et al [4], esto también hace referencia al uso indiscriminado de antibióticos ya que las guías no indican administrar antibióticos a menos que exista infección bacteriana o sospecha de ésta [15,16] y al final sólo en 9 pacientes se aisló una bacteria asociada. Una revisión de Cochrane que incluyó 7 ensayos clínicos aleatorizados para un total de 824 pacientes, en los estudios, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la duración de la estancia hospitalaria, duración de oxigenoterapia y reintegro en los pacientes que recibieron azitromicina o placebo, otro estudio comparó el uso de ampicilina con placebo y obtuvo los mismos resultados, por lo que no hay suficiente evidencia que apoye el uso

de antibióticos en pacientes con bronquiolitis [21]. Dumas et al. identificó que los broncodilatadores se prescribieron en su mayoría en el perfil A del cohorte EE.UU y finlandés (82% vs. 91%). [4]. En el protocolo del HNN se recomienda el uso de salbutamol en pacientes con antecedente heredo familiar de asma, rinitis alérgica o eccema [20]. Una revisión sistemática de Cochrane que evaluó el uso de broncodilatadores en pacientes con bronquiolitis, incluyó 30 ensayos clínicos, para un total de 1992 niños, se concluyó que los broncodilatadores como el salbutamol no mejoran la saturación de oxígeno, no reducen el ingreso hospitalario, no disminuyen la duración de la estancia hospitalaria, ni el tiempo de resolución de la enfermedad a nivel ambulatorio [24]. En cuanto a la solución hipertónica al 3%, a diferencia de las guías internacionales que no la recomiendan, en Costa Rica la guía sí recomienda realizar una prueba terapéutica con nebulizaciones de esta solución pacientes hospitalizados, y en caso de buena respuesta aplicarlas cada 8 h y reevaluar en 24 h [20]. Una revisión de Cochrane evalúa el efecto de la nebulización con solución salina hipertónica al 3% en pacientes con bronquiolitis, se concluyó que dicha intervención puede reducir levemente la duración de la estancia hospitalaria y mejorar la escala de severidad, además puede reducir el riesgo de hospitalización en pacientes en el servicio de emergencias, no obstante, la calidad de la evidencia utilizada es baja a moderada [25]. Un meta análisis y revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados evaluó la eficacia y seguridad de la nebulización con solución salina hipertónica al 3%, se incluyeron 32 estudios, para un total de 4186 niños, se concluyó que dicho tratamiento es efectivo en disminuir la estancia hospitalaria y la severidad de los síntomas en comparación con nebulización con solución al 0.9%, sin embargo, se requieren más estudios con mayor población [26], sin embargo en este estudio dicha solución es muy poco utilizada por el personal de salud. La clínica más predominante al ingreso fue la tos seguida de dificultad respiratoria; esto similar a reportes internacionales donde la tos es el principal síntoma, sin embargo, difiere en la dificultad respiratoria ya que esta es mucho menos prevalente en estudios de otros países [4,11], esta discrepancia podría ser porque las madres en otros países consultaron más tempranamente que en Costa Rica.

En el hemograma de ingreso el promedio de leucocitos absolutos para el grupo más grave E fue de 12533. En cuanto a la cantidad de eosinófilos el grupo que más presentó este elemento fue el asociado a VRS, según la literatura publicada, se ha demostrado la respuesta antiviral de eosinófilos contra algunos virus respiratorios *in vitro* e *in vivo*, incluidos el virus sincitial respiratorio y la gripe. Dada la implicación de los virus respiratorios en el asma, el papel antiviral eosinófilo podría ser un factor importante a considerar en esta patología. [27].

Varios estudios han documentado la relación entre patógenos virales, por ejemplo, la co-infección por VRS/rinovirus y una estancia hospitalaria más larga, así como dichos patógenos en BQL con el posterior desarrollo del asma [28].

En el presente estudio se logró evidenciar que la bronquiolitis corresponde a una enfermedad heterogénea dadas las propiedades observables de un individuo que se producen por las interacciones de la predisposición genética del huésped y el medio ambiente, y que la identificación de estos fenotipos es de importancia crítica para desarrollar un tratamiento efectivo e intervenciones preventivas en la enfermedad, lo que podría llevar a cambios tanto en el manejo como en la severidad de la patología .

Conclusiones

Actualmente la bronquiolitis tiene un concepto de heterogeneidad, que, a diferencia de dirigirse en un número limitado de características clínicas, se categoriza en fenotipos utilizando un enfoque multidimensional integral. Este estudio es de suma importancia porque se logró realizar una aproximación para identificar fenotipos de severidad en la población participante, además se identificó que muchos de los pacientes comparten características de varios de los grupos.

El perfil C fue el fenotipo más predominante en la población costarricense, caracterizando por una presentación más severa de la enfermedad, además el germen aislado con mayor frecuencia fue el VRS siendo ambas características similares a lo descrito en la literatura internacional que corresponde a este tipo de estudios.

Una diferencia importante entre nuestro estudio y las guías internacionales es el uso excesivo de nuestro país de esteroides y antibióticos para el manejo de la BQL lo cual llama la atención ya que no está indicado su uso en ningún conjunto.

Por lo tanto, con los resultados obtenidos se infiere que la bronquiolitis como una enfermedad heterogénea (con diferentes fenotipos), podría ser útil para brindar un enfoque clínico más preciso e identificar la mejor forma de abordaje para cada perfil, lo cual se podría iniciar a realizar en nuestro medio.

Limitaciones

Una de las limitaciones de este estudio fue el hackeo realizado a la Caja Costarricense del Seguro Social esto dificultó la recolección de datos ya que los expedientes físicos no tenían la información completa de los pacientes. Otra limitación fue que la recolección de datos se llevó a cabo durante y después de la pandemia de COVID 19 lo que conlleva un cambio en las rutinas de comportamiento viral esperado en la población.

Anexos

Anexo 1. Autorización del Comité Ético Científico.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"
Comité Ético Científico
Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517
Correo electrónico: cechen@ccss.sa.cr



16 de diciembre del 2021

CEC-HNN-347-2021

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° 021-2021 celebrada el 15 de diciembre del 2021 el Comité Ético Científico HNN discutió su solicitud de enmienda, recibida el 11 de noviembre del 2021.

Este CEC realizó la revisión de la documentación adjunta y determina lo siguiente: en forma unánime acordó **aceptar su solicitud de enmienda** donde propone la ampliación del período de estudio, la cantidad de participantes, retiro de dos subinvestigadores, Dr. Jorge Rodríguez Rodríguez, Dra. Fabiola Álvarez Mora y la inclusión de una subinvestigadora: Dra. Natalia Rivera Salazar.

Se le entrega una copia del formulario de enmienda junto con el AP-II, Instrumento de recolección de datos y Consentimiento Informado para Padres de Familia firmados y sellados por un miembro de este CEC.

Además, se le recuerda que debe enviar los informes trimestrales faltantes. Este CEC le otorga un mes de tiempo.

Sin otro particular, se despide.

FRED CAVALLO
AITA (FIRMA)

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

☞ Sub-investigadores: Dra. Fabiola Álvarez Mora, Dra. Gabriela Ivankovich Escoto y Dr. Jorge Rodríguez Rodríguez.
Archivo.

Versión 2.0. Fecha de realización 27-08-2019, fecha de aprobación CEC: 30/08/19 Sesión-032-2019.

Referencias

1. Piedra P, Stak A. Bronchiolitis in infants and children: Clinical features and diagnosis. Uo to Date. 17 de febero del 2022 [consultado el 24 de julio de 2023]. Disponible en: www-uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis
2. Hasegawa K, Dumas O, Hartert TV, Camargo CA. Advancing our understanding of infant bronchiolitis through phenotyping and endotyping: clinical and molecular approaches. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 16 de junio de 2016 [consultado el 24 de julio de 2023];10(8):891-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1190647>
3. Fujiogi M, Goto T, Yasunaga H, Fujishiro J, Mansbach JM, Camargo CA, Hasegawa K. Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States: 2000–2016. *Pediatrics* [Internet]. 7 de noviembre de 2019 [consultado el 25 de julio de 2023];144(6):e20192614. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2614>
4. Dumas O, Mansbach JM, Jartti T, Hasegawa K, Sullivan AF, Piedra PA, Camargo CA. A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax* [Internet]. 23 de junio de 2016 [consultado el 24 de julio de 2023];71(8):712-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208535>
5. Silver AH, Nazif JM. Bronchiolitis. *Pediatr Rev* [Internet]. Noviembre de 2019 [consultado el 25 de julio de 2023];40(11):568-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0260>
6. 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* [Internet]. 7 de octubre de 2020 [consultado el 24 de julio de 2023];46(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00914-4>
7. Bermúdez Barrezueta, L., Gutiérrez Zamorano, M., López-Casillas, P., Brezmes-Raposo, M., Sanz Fernández, I., & Pino Vázquez, M. d. I. A. (2022). Influence of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of acute bronchiolitis. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica* (English ed.). <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.09.001>
8. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, Maggina P, Makrinioti H, Stokholm J, Hedlin G, Papadopoulos N, Ruszczyński M, Ryczaj K, Schaub B, Schwarze J, Skevaki C, Stenberg-Hammar K, Feleszko W. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing

between virus entities and their treatments. *Allergy* [Internet]. 25 de noviembre de 2018 [consultado el 24 de julio de 2023];74(1):40-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/all.13624>

9. Fujiogi M, Dumas O, Hasegawa K, Jartti T, Camargo CA. Identifying and predicting severe bronchiolitis profiles at high risk for developing asthma: Analysis of three prospective cohorts. *eClinicalMedicine* [Internet]. Enero de 2022 [consultado el 24 de julio de 2023];43:101257. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101257>

10 Díaz A., P. V., & Avendaño C., L. F. (2017). El virus respiratorio sincicial: patógeno de niños... y de grandes. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 33(4), 293–302. <https://doi.org/10.4067/s0717-73482017000400293>

11. Dumas O, Erkkola R, Bergroth E, Hasegawa K, Mansbach JM, Piedra PA, Jartti T, Camargo CA. Severe bronchiolitis profiles and risk of asthma development in Finnish children. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Abril de 2022 [consultado el 24 de julio de 2023];149(4):1281-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.035>

12. Álvarez F. Identificación de 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 de febrero 2020 a octubre 2020”. [Tesis de pregrado]. Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2020. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/82296/Protocolo%20Fenotipos%20Bronquiolitis%20Fabiola%20Alvarez.pdf?sequence=1>

13. Petrarca L, Nenna R, Di Mattia G, Frassanito A, Castro-Rodriguez JA, Rodriguez Martinez CE, Mancino E, Arima S, Scagnolari C, Pierangeli A, Midulla F. Bronchiolitis phenotypes identified by latent class analysis may influence the occurrence of respiratory sequelae. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 11 de enero de 2022 [consultado el 24 de julio de 2023];57(3):616-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ppul.25799>

14. Niu H, Chang AB, Oguoma VM, Wang Z, McCallum GB. Latent class analysis to identify clinical profiles among indigenous infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 4 de septiembre de 2020 [consultado el 26 de julio de 2023];55(11):3096-103. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ppul.25044>

15. Overview | Bronchiolitis in children: diagnosis and management | Guidance | NICE. (s.f.). NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9>
16. Manti, S., Staiano, A., Orfeo, L., Midulla, F., Marseglia, G. L., Ghizzi, C., Zampogna, S., Carnielli, V. P., Favilli, S., Ruggieri, M., Perri, D., Di Mauro, G., Gattinara, G. C., D'Avino, A., Becherucci, P., Prete, A., Zampino, G., Lanari, M., Biban, P., ... Baraldi, E. (2023). UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Italian Journal of Pediatrics*, 49(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01392-6>
17. Fernandes, R. M., & Hartling, L. (2014). Glucocorticoids for Acute Viral Bronchiolitis in Infants and Young Children. *JAMA*, 311(1), 87. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284921>
18. Esquivel R. Factores de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis severa en niños menores de 2 años admitidos al Hospital del Niño, Panamá de diciembre de 2013 a abril de 2014. [Internet]. 1 de marzo de 2017 [consultado el 24 de julio de 2023]; 45 (3): 26-32. Disponible en <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/08/847855/bronquiolitis-severa-2016453-26>
19. Sarmiento, L., Rojas-Soto, G. E., & Rodríguez-Martínez, C. E. (2017). Predictors of Inappropriate Use of Diagnostic Tests and Management of Bronchiolitis. *BioMed Research International*, 2017, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2017/973069618>
20. Manejo del paciente con bronquiolitis 2017. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera.” 2017
21. Vargas Ruiz A. Estudio multicéntrico de detección conjunta bacteriana en bronquiolitis con intubación endotraqueal del 1 de enero al 31 de diciembre de 2020. [San José]: Universidad de Costa Rica; 2020
22. Gadomski, A. M., & Scribani, M. B. (2014). Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001266.pub4>
23. Buendía, J. A., Feliciano-Alfonso, J. E., & Laverde, M. F. (2022). Systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of continuous positive airways pressure versus high flow oxygen cannula in acute bronchiolitis. *BMC Pediatrics*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03754-9>

24. Gutiérrez Moreno, M., del Villar Guerra, P., Medina, A., Modesto i Alapont, V., Castro Bournissen, L., Mirás Veiga, A., & Ochoa-Sangrador, C. (2022). High-Flow Oxygen and Other Noninvasive Respiratory Support Therapies in Bronchiolitis: Systematic Review and Network Meta-Analyses. *Pediatric Critical Care Medicine*, 24(2), 133–142. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000003139>

25. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.

26. Hsieh, C.-W., Chen, C., Su, H.-C., & Chen, K.-H. (2020). Exploring the efficacy of using hypertonic saline for nebulizing treatment in children with bronchiolitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatrics*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02314-3>

27. Mitri EJ, Zheng DX, Garg V, Crifase CC, Herrera NM, Espinola JA, Hasegawa K, Camargo CA. Blood eosinophils, specific immunoglobulin E, and bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 25 de junio de 2021 [consultado el 24 de julio de 2023];56(9):2997-3004. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ppul.25543>

28. Sørensen KG, Øymar K, Dalen I, Halvorsen T, Bruun Mikalsen I. Blood eosinophils during bronchiolitis; associations with atopy, asthma, and lung function in young adults. *Acta Paediatr* [Internet]. 10 de enero de 2023 [consultado el 24 de julio de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apa.16666>