

HOSPITAL DEL NIÑO
DEPARTAMENTO DE DOCENCIA



**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 2014**

Autor Dr Raúl Esquivel Suman

Asesor Metodológico Dr Xavier Sáez-Llorens

Asesores Clínicos Dra Dora Estrpeaut, Dra Claude de Lopez y Dra Elizabeth Castaño

**Protocolo de Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias Clínicas con subespecialidad en
Infectología Pediátrica**

Version original 2 de octubre de 2013

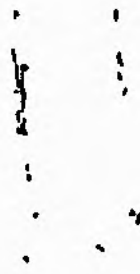
Segunda Versión 15 de noviembre de 2013

**UNIVERSIDAD DE PANAMA
BIBLIOTECA DE MEDICINA**

3 de julio de 2014

Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias Clínica con subespecialidad en Infectología

BH



Agradecimientos

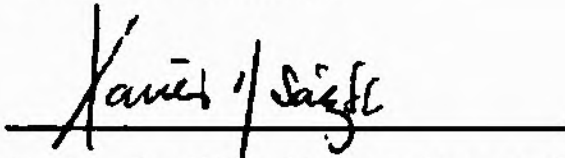
A mis padres por darme la oportunidad y las herramientas para lograr mis metas,

A Mariana, Ana y Gaby por ser la fuerza que me empuja a seguir adelante,

A mis maestros por sus enseñanzas en distintas etapas de la vida

Obsesivo del gusto

Firma de Asesores

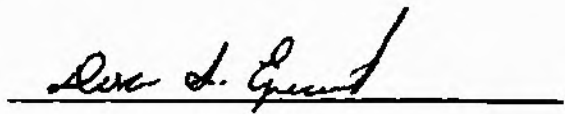


Dr. Xavier Sáez-Llorens (Asesor Metodológico)

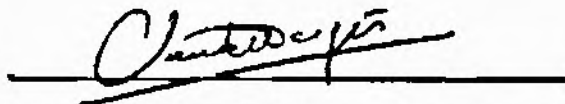
Dra. Elizabeth Castaño G.
Pediatra Infectóloga
Hospital del Niño
Registro 3516



Dra. Elizabeth Castaño (Asesora Clínica)



Dra. Dora Estripeaut (Asesora Clínica)



Dra. Claude de López (Asesora Clínica)



PATRONATO DEL HOSPITAL DEL NIÑO
Apartado 081600383, Panamá 5, R. de P.

CBHIN-M-0733

Panamá, 26 de Noviembre de 2013

MEMORANDO

Para: Dr. Raúl Esquivel
Investigador Principal

De: 
Dr. Luis Coronado
Presidente del Comité de Bioética en Investigación

Asunto: Aprobación de Protocolo de Investigación

.....
En reunión ordinaria del Comité de Bioética en Investigación del Hospital del Niño, celebrada el 21 de noviembre de 2013, se discutió el Protocolo de Investigación "Factores de Riesgo para el desarrollo de Bronquiolitis severa en niños menores de 2 años admitidos al Hospital del Niño, Panamá de Diciembre 2013 a mayo 2014"

Los Miembros del Comité de Bioética en Investigación deciden por unanimidad:

Aprobar

Aplazar

Rechazar

Índice

Título de la propuesta de investigación.....	5
Resumen/Abstract.....	5
Introducción.....	7
Justificación.....	8
Marco Teórico.....	10
Etiología de la Bronquiolitis.....	10
Factores de Riesgo.....	12
Objetivo General.....	15
Objetivos Específicos.....	15
Hipótesis.	16
Metodología.....	17
Criterio de Inclusión y Exclusión.....	18
Cálculo de la Muestra.....	19
Plan de análisis de resultados.....	20
Definición de variables.....	20
Aspectos Éticos.....	22
Resultados.....	24
Discusión.....	37
Conclusiones	41
Limitaciones.....	43
Recomendaciones.....	44
Referencias.....	45
Instrumento de recolección de datos.....	Anexo N°1
Hoja de Tamizaje de Paciente.....	Anexo N°2
Cronograma y Presupuesto.....	Anexo N°3
Consentimiento Informado.....	Anexo N°4

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN

Factores de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis severa en niños menores de 2 años admitidos al Hospital del Niño, Panamá diciembre de 2013 a abril 2014.

Resumen:

La bronquiolitis es una de las enfermedades respiratorias más frecuentes de la infancia y los cuadros severos aumentan la carga sobre los servicios de salud. Se realizó un estudio caso control para identificar factores asociados con severidad de la bronquiolitis y paralelamente un estudio epidemiológico para identificar estacionalidad de los virus circulantes entre mayo 2013 a abril 2014. Se encontró un patrón bifásico entre julio y enero para Virus Sincitial Respiratorio, monofásico entre diciembre-abril para Rinovirus y Parainfluenza 3 entre marzo y mayo. Los factores de riesgo identificados para bronquiolitis severa fueron bajo peso (OR 5.58 IC95% 2.47- 12.57), prematuridad <32 semanas, (OR 13.29 IC95% 1.777-324.6) presencia de cualquier co-morbilidad (OR 3.42 IC95%1.6-7.3), la convivencia con niños < de 5 años en el hogar (OR 3.0 IC95%1.4-6.4) y la historia de apnea (OR 17.2 IC95% 2.06-143.72).

Abstract:

Bronchiolitis is one of the most frequent respiratory diseases occurring to infants and severe disease increases produce an important burden to health care services. A case control study and an epidemiological survey was performed to identify risk factors related to severe bronchiolitis and describe the seasonal pattern of identified viruses between May 2013 to April 2014, respectively. A biphasic seasonal pattern was found for Respiratory Sincitial

virus between July-January, a monophasic pattern between December-april for Rhinovirus and between March and May for Parainfluenza 3 Risk factors identified were underweight (OR 5.58 IC95% 2.47- 12.57), prematurity below 32 weeks, (OR 13.29 IC95% 1.777-324.6) presence of any co-morbidity (OR 3.42 IC95% 1.6-7.3), dwell with children below 5 years of age (OR 3.0 IC95% 1.4-6.4) and apnea history (OR 17.2 IC95% 2.06-143.72)

INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La bronquiolitis es una enfermedad infecciosa usualmente de etiología viral de las vías respiratorias bajas, que afecta primordialmente a lactantes menores de 2 años. El agente etiológico más importante lo constituye el virus respiratorio sincitial (VRS), sin embargo otros agentes infecciosos virales pueden ser causa de esta entidad, como por ejemplo Rinovirus, Influenza A y B, Parainfluenza 1, 2 y 3, Adenovirus, Metapneumovirus. El cuadro clínico se caracteriza por presentar un inicio súbito con fiebre de bajo grado, rinorrea, tos, y posteriormente, al cabo de unos días, dificultad respiratoria y ruidos respiratorios a la auscultación, que suelen ser sibilancias, también pueden presentar crepitantes. Suele tener un curso clínico variable, que la mayoría de las veces es leve, hasta un curso moderado a severo que puede requerir hospitalización e inclusive ingreso a Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP). Se describe que la enfermedad es la principal causa de hospitalización en los Estados Unidos¹, además es causante de un impacto económico importante dentro de los servicios de salud.² Estos pacientes pueden presentar complicaciones como atelectasias, apnea, sobreinfección bacteriana, escapes aéreos, sibilancias recurrentes y otras.

Este estudio pretendía identificar los factores de riesgo para desarrollar un cuadro severo que amerite UCIP en nuestra población hospitalizada con bronquiolitis. Además, se realizó una descripción epidemiológica de los casos hospitalizados con bronquiolitis en el Hospital del Niño de diciembre de 2013 a abril de 2014.

JUSTIFICACIÓN

La bronquiolitis es una enfermedad muy frecuente a nivel mundial, para la cual no se cuentan con herramientas terapéuticas efectivas que puedan disminuir la severidad. Sin embargo, hay algunos recursos, como el Palivizumab, un anticuerpo monoclonal para evitar la infección por VRS, que es el agente más común, pero su uso es costoso y se limita a algunos grupos de riesgo en nuestro país. Un estudio presentado en la reunión anual de la Sociedad Europea de Infectología Pediátrica (SEIP) en 2010, por el grupo a cargo de la clínica de enfermedad pulmonar crónica del prematuro de la Caja del Seguro Social en Panamá reportó una reducción de 14% en las hospitalizaciones luego de la introducción del Palivizumab en sus pacientes.³ Tradicionalmente se describe, que los brotes de VRS se presentan en los meses correspondientes al invierno de los países templados.⁴ En países tropicales, el patrón de presentación es diferente e involucra los meses con mayor precipitación lluviosa. Weber y colaboradores⁵ realizaron una revisión sistemática donde encontraron que los casos de VRS aumentaban entre los meses de junio a diciembre en zonas tropicales como Panamá, Gambia, Trinidad e India.

En los Estados Unidos, VRS causa aproximadamente 126,000 hospitalizaciones por año y aproximadamente 300 muertes en infantes menores de 1 años.⁶ Según datos de los boletines estadísticos del Hospital del Niño, entre los años 2006 al 2009 el porcentaje de egresos con diagnóstico de bronquiolitis fue entre 8 y 9% y representaban aproximadamente el 30% de los egresos por enfermedad respiratoria.⁷ Según datos no publicados del Departamento de Epidemiología del Hospital del Niño en Panamá, entre diciembre de 2012 y mayo de 2013 se obtuvo 186 muestras de hisopado nasofaríngeo para la vigilancia epidemiológica, y se reportó Rinovirus humano en 30% de los casos, VRS - 26%, Parainfluenza 3 - 20%, Adenovirus - 2%, Metapneumovirus - 1% e Influenza A - 0.5%. Se reportó co-infección con más de un virus en 5% de los casos.⁸ Sin embargo, estos datos solo describen el tipo de infección y no la enfermedad respiratoria asociada.

Además, de los datos de la vigilancia epidemiológica de las infecciones respiratorias agudas que se realiza en Panamá, no contamos con ninguna publicación reciente que nos permita categorizar epidemiológicamente la bronquiolitis, determinando el agente etiológico viral asociado, ni correlacionando severidad con factores contribuyentes. Esto es importante pues hay múltiples vacunas contra el VRS en fase de investigación⁹, y el país debe conocer los aspectos epidemiológicos locales para optimizar el uso de una vacuna en futuro cercano.

MARCO TEÓRICO

La bronquiolitis es una enfermedad respiratoria muy frecuente en pediatría. En la década del 90 se describía como la mayor causa de hospitalización en los Estados Unidos.⁽¹⁾ Datos más recientes publicados en la revista *Pediatrics* en 2013, revelaron una disminución de las hospitalizaciones por este diagnóstico en los Estados Unidos entre el período de 2000 a 2009, con una disminución en las tasas de 17.9 a 14.9 por 1000 personas/año. Sin embargo, este mismo estudio encontró un aumento de 34% de las hospitalizaciones en pacientes con co-morbididades, un incremento de 21% en la necesidad de ventilación mecánica y un aumento de 30% en los costos hospitalarios.¹⁰ Esto sugiere que se hace importante identificar los factores de riesgo que puedan llevar a los pacientes a desarrollar bronquiolitis severa, para poder incidir en esos grupos de riesgo con medidas preventivas, así como también establecer nuevas estrategias con las medidas existentes. No hay muchas publicaciones panameñas sobre la epidemiología de la bronquiolitis, ni tampoco de las infecciones por VRS. En 1983, se realizó un estudio longitudinal epidemiológico de los cuadros respiratorios agudos en niños atendidos en urgencias de la Caja del Seguro Social en Panamá, y documentaron 340 casos de enfermedades agudas respiratorias, de los cuales 22% eran niños menores de 1 año con diagnóstico de bronquiolitis, "bronquitis obstructiva reversible" o "asma". Se intentó en este estudio realizar aislamiento viral por cultivo y se identificó VRS en 21 casos y adenovirus en 6 casos.⁽¹¹⁾ En el Hospital del Niño en 1998, se realizó un estudio en pacientes con bronquiolitis que evaluó esquemas de tratamiento, no encontrando diferencias en el uso de broncodilatadores ni corticosteroides, sin embargo los criterios de inclusión eran clínicos y no se realizó pruebas para detección de virus respiratorios.⁽¹²⁾

Etiología de la Bronquiolitis

El principal agente etiológico de la bronquiolitis es el VRS y seguido por Parainfluenza virus, principalmente el tipo 3, Rinovirus Humano, Metapneumovirus humano¹³, Adenovirus, Influenza virus, Bocavirus Humano y menos frecuentemente por *Mycoplasma pneumoniae*.

EL Virus respiratorio sincitial (VRS) es el agente más reportado en la mayoría de las series ^{14, 15} y se describe que tiene un patrón estacional en países templados con mayor actividad en los meses que involucran desde el invierno hasta la primavera.⁴ Algunos autores sugieren que los episodios de bronquiolitis suelen ser más severos cuando son causados por VRS que por otros virus. ¹⁶ No existe ningún tratamiento específico que haya demostrado buena eficacia, sin embargo, el palivizumab, un anticuerpo monoclonal, sí ha demostrado ser efectivo en prevenir infecciones severas por este virus en poblaciones de riesgo.

El rinovirus humano por otro lado suele encontrarse a lo largo de todo el año con variaciones intermitentes en el número de casos ⁴, puede ser causante de bronquiolitis, sin embargo es más común en niños después del primer año de vida y puede causar sibilancias recurrentes inclusive hasta los 6 años.¹⁷

Los 3 tipos del virus parainfluenza humano pueden causar bronquiolitis pero más frecuentemente se aísla el tipo 3. Puede causar además de bronquiolitis, croup, bronquitis y neumonía. En climas templados, suelen causar brotes durante el otoño⁴ y no se cuenta con terapia específica.

Otros agentes etiológicos como el adenovirus y el metapneumovirus son menos frecuentes pero son importantes para tomar en consideración pues pueden causar cuadros severos de bronquiolitis. Otros son más recientes como el bocavirus, Y aún se estudian sus características clínicas y epidemiológicas.¹⁵

En nuestro país el VRS es probablemente el principal agente etiológico de la bronquiolitis. Según datos no publicados del Departamento de Epidemiología del Hospital del Niño en Panamá, entre diciembre de 2012 y mayo de 2013 se obtuvo 186 muestras de hisopado nasofaríngeo para la vigilancia epidemiológica de infección respiratoria aguda, y se reportó Rinovirus humano en 30% de los casos, VRS 26%, Parainfluenza 3 20%, Adenovirus 2%, Metapneumovirus 1% e Influenza A 0.5%. Se reportó co-infección con más de un virus en 5% de los casos⁸, sin embargo esta información no especifica el tipo de enfermedad respiratoria relacionada con la infección.

Factores de Riesgo

Múltiples estudios han identificado algunos grupos de riesgo para desarrollar infección respiratoria baja severa, mayormente en relación con el VRS. Un estudio prospectivo realizado en Canadá en lactantes menores de 2 años con infección por VRS evaluó desenlaces como duración de la hospitalización, uso de UCIP, y requerimiento de soporte ventilatorio, y encontraron que los factores predictores para esos desenlaces incluían co-morbilidad, prematuridad, edad menor de 3 meses, la presencia de apneas, presencia de consolidado pulmonar y etnia aborigen.¹⁸ Entre 2007-2009, un estudio prospectivo realizado en Boston que incluyó 2,586 lactantes menores con bronquiolitis evaluó la necesidad de ventilación no invasiva y/o ventilación mecánica y encontró que el factor predictor más importante fue la saturación de oxígeno menor de 85% al momento de la admisión, y otros factores que contribuían eran la edad cronológica menor a 2 meses, peso al nacer menor de 5 libras , la presencia de apnea, la ingesta oral inadecuada.¹⁹

La prematuridad es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de bronquiolitis severa, de allí que este grupo de pacientes esté en el listado de indicaciones del palivizumab como medida de prevención de la infección por VRS. Esto se debe a que los prematuros menores de 35 semanas tienen un desarrollo pulmonar comprometido y menor transferencia de anticuerpos maternos, que los bebés de término.^{20, 21} Un estudio caso control realizado en España buscó los factores de riesgo para hospitalización en prematuros de 33 a 35 semanas de edad gestacional y evidenció un riesgo de 20% de ingresar a UCIP y 7.6% de requerir ventilación mecánica, y los factores que más contribuyeron con la severidad fueron la edad cronológica menor o igual de 10 semanas al momento de iniciar la estación de VRS, la lactancia materna menor de 2 meses, 1 o más hermanos en edad escolar, 4 o más residentes o visitantes en el hogar y la historia familiar de sibilancias.²²

Las neumopatías crónicas, como la displasia broncopulmonar han sido igualmente factores de riesgo importante para desarrollar bronquiolitis complicada. La

displasia broncopulmonar está presente en los prematuros que han necesitado ventilación mecánica y oxigenoterapia prolongada al nacer con alteración del crecimiento y de la función pulmonar. Esto está relacionado con una menor "compliance" pulmonar, mayor obstrucción de la vía aérea, mayor hiperreactividad y mayor resistencia al flujo de aire que en niños sin esta co-morbilidad pulmonar.²³ Los pacientes con displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita o algún tipo de inmunodeficiencia presentan 19 a 37% más riesgo de enfermedad severa y requerimiento de UCIP que los que no presentan estos factores. En un estudio realizado en España se encontró que los pacientes con displasia broncopulmonar una probabilidad 7 veces mayor de presentar bronquiolitis severa (OR 7.2 IC95% 1.2-43.3).²⁴

Igualmente, las cardiopatías congénitas representan un factor de riesgo para enfermedad respiratoria baja severa. McDonald y colaboradores describieron una mayor mortalidad en los pacientes con cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar infectados por VRS.²⁵ Un estudio retrospectivo de 684 lactantes menores de 1 año con bronquiolitis o neumonía por VRS encontró complicaciones en un 79% de los casos y estas ocurrían en un 93% de los casos en niños con cardiopatías congénitas. En los pacientes con cardiopatías, se describe que el nivel cardiorrespiratorio basal al momento de la infección, la mecánica pulmonar alterada, cianosis y/o hipertensión pulmonar y desequilibrio ventilación perfusión son factores de riesgo para bronquiolitis severa.²⁶

Otros grupos de riesgo descritos en la literatura lo son los niños inmunosuprimidos por quimioterapia, trasplante o inmunodeficiencia congénita o adquirida.^{27, 28} Un estudio publicado en 2000, encontró una mayor mortalidad en niños que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que en aquellos que eran negativos al VIH, con una mortalidad de 7.5%.²⁹ Dentro de este grupo se debe hacer especial énfasis con los lactantes con problemas de malnutrición. Algunos estudios han demostrado que la desnutrición proteico-calórica produce alteraciones en la respuesta inmune mediada por la inmunidad celular y la

secreción de IgA, lo cual puede predisponer a infecciones respiratoria más severas.³⁰

También se ha encontrado relación con casos de bronquiolitis que requieren hospitalización en pacientes con síndromes congénitos, como el síndrome de Down.^{31, 32}

Otros factores ambientales también contribuyen con la severidad de la bronquiolitis. Un estudio realizado en Liverpool evaluó el efecto del tabaquismo en el hogar y la probabilidad de requerir oxígeno suplementario o ventilación mecánica en niños con bronquiolitis y reportó una probabilidad desarrollar bronquiolitis severa de 2.45 veces mayor (95%IC 1.60-3.74) y 5.49 (95%IC 2.78-10.38) respectivamente, en los pacientes provenientes de hogares con algún miembro que fuma dentro de la casa.³³ Por otro lado, los contaminantes ambientales, como los producidos por vehículos y quema de materiales, como la madera, parecen aumentar el riesgo de requerir atención médica en niños con bronquiolitis.³⁴

Otro factor que parece estar relacionado con el desarrollo de bronquiolitis severa es el antecedente de asma en la madre o la historia materna de bronquiolitis.³⁵ Un estudio caso control realizado por McConnochie y colaboradores³⁶ reveló que los infantes con antecedente materno de asma tenían mayor riesgo de desarrollar bronquiolitis si además tenían por los menos un hermano mayor en la familia y si a esos antecedentes se le agregaba tabaquismo pasivo el riesgo aumentaba casi 200 veces. El tabaquismo pasivo sin historia previa de asma en la madre aumentaba el riesgo de bronquiolitis en casi 4 veces más.

Objetivo General

Determinar los factores de riesgo para desarrollar bronquiolitis severa en niños menores de 2 años hospitalizados en el Hospital del Niño de Panamá entre diciembre de 2013 a mayo de 2014.

Objetivos Específicos

- 1. Determinar los agentes etiológicos virales más frecuentes en niños menores de 2 años hospitalizados con bronquiolitis utilizando pruebas moleculares en aspirados nasofaríngeos en el Hospital del Niño de mayo de 2013 a mayo de 2014.**
- 2. Determinar el patrón estacional de los virus aislados en los pacientes hospitalizados con bronquiolitis en el período mayo 2013- mayo 2014.**
- 3. Describir las características demográficas, clínicas y radiográficas de estos pacientes menores de 2 años con bronquiolitis admitidos al Hospital del Niño (mayo de 2013 a mayo 2014).**
- 4. Determinar si los siguientes factores de riesgo aumentan la probabilidad de desarrollar bronquiolitis severa (en la población de diciembre de 2013 a mayo 2014):**
 - a. Prematuridad**
 - b. Edad menor de 2 meses**
 - c. Etnia indígena**
 - d. Malnutrición/Sobrepeso**
 - e. Convivencia con niño menores de 5 años en casa**
 - f. Hipoxemia y/o apnea al momento del ingreso**
 - g. Co-morbilidad**
 - i. Neumopatías crónicas**
 - ii. Cardiopatías**
 - iii. Inmunodeficiencias**
 - iv. Síndromes congénitos**
 - v. Enfermedad neuromuscular**
 - h. Antecedente de Asma en la madre**

- i. Tabaquismo en el hogar
 - j. Infección por Virus respiratorio Sincitial (VRS)
5. Describir en los pacientes hospitalizados con bronquiolitis la duración de la hospitalización, requerimiento y duración de Cuidados Intensivos, requerimiento y duración de ventilación asistida, requerimiento y duración de oxígeno terapia (diciembre de 2013 a mayo de 2014)

Hipótesis

H₀: El riesgo de desarrollar bronquiolitis severa no aumenta por la exposición a alguno de los siguientes factores de riesgo el riesgo: Prematuridad, edad menor de 2 meses, etnia indígena, malnutrición y/o sobrepeso, convivencia con niños menores de 5 años en casa, hipoxemia y/o apnea al momento del ingreso, Co-morbilidades (neumopatías crónicas, cardiopatías, inmunodeficiencias, síndromes congénitos, enfermedad neuromuscular, antecedente de Asma en la madre, tabaquismo en el hogar, infección por Virus respiratorio Sincitial (VRS).

H_a: El riesgo de desarrollar bronquiolitis severa aumenta por la exposición a alguno de los siguientes factores de riesgo el riesgo: Prematuridad, edad menor de 2 meses, etnia indígena, malnutrición y/o sobrepeso, convivencia con niños menores de 5 años en casa, hipoxemia y/o apnea al momento del ingreso, Co-morbilidades (Neumopatías crónicas, cardiopatías, inmunodeficiencias, síndromes congénitos, enfermedad neuromuscular, antecedente de asma en la madre, tabaquismo en el hogar, infección por Virus respiratorio Sincitial (VRS).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio caso control para evaluar factores que aumentan la probabilidad de desarrollar una bronquiolitis severa entre diciembre de 2013 a abril de 2014. Como objetivo secundario planeamos ver el patrón estacional de los virus respiratorios durante el período de mayo de 2013 a abril de 2014. La recolección de los datos se realizó en dos etapas: una fase retrospectiva y una fase longitudinal. En la fase retrospectiva tomamos la información de las pruebas positivas por virus respiratorios en la base de datos de la vigilancia epidemiológica entre mayo a diciembre de 2013, y verificamos los pacientes que cumplían con el diagnóstico de bronquiolitis revisando los expedientes clínicos en el Departamento de Archivos Clínicos del Hospital del Niño. En la fase longitudinal, evaluamos los pacientes con ingreso al Hospital del Niño en salas de corta estancia, medicina y las unidades de cuidado crítico (Unidad de Terapia Intensiva y Unidad de Cuidados Intermedios) entre diciembre 2013 a abril 2014.

Para la documentación de la escala de Downe-Wood (Anexo N°5) se solicitó a los médicos de urgencias aplicar la escala al momento del ingreso desde urgencias, para lo cual se suministró las escalas para su uso en urgencias. Previo consentimiento de los padres, se reclutó todos los niños menores de 2 años hospitalizados y cumplieran con la definición de bronquiolitis severa (ver definición de caso) y por cada caso se reclutaron 2 controles dentro de los niños que correspondían a pacientes con bronquiolitis no severa que ameritaron hospitalización.

La selección de los controles se realizó a través de un método aleatorio simple. Se recolectó información demográfica, clínica, laboratorio y radiológica (la interpretación radiográfica será la que realice el médico tratante que se encuentre documentada en el expediente clínico), y factores de riesgo para completar el instrumento de recolección (Anexo n°17, además se tomó una muestra de hisopado nasofaríngeo para realizar prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real para la detección de virus respiratorios (Virus Respiratorio Sincitial, Influenza virus, Parainfluenza, Rinovirus, Metapneumovirus y Adenovirus) para

identificar el virus relacionado con la infección. Los análisis se realizaron en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios en Salud (ICGES) como parte de la vigilancia epidemiológica que se realiza a nivel de nuestra institución.

Criterios de Inclusión (Casos)

1. Edad mayor o igual a 1 mes y menor a 24 meses.
2. Historia de (debe tener por lo menos 1 de los siguientes síntomas):
 - a. Tos
 - b. Rinorrea y/o congestión nasal
 - c. Fiebre subjetiva
3. Signos clínicos:
 - a. Auscultación pulmonar con roncus, sibilancias y/o crepitantes.
4. A su ingreso presentó una escala de Downe-Wood mayor o igual a 7, o ha requerido hospitalización por más de 5 días debido a esta infección, o uso de oxígeno suplementario por más de 5 días, o ingreso a UCIP, o apoyo ventilatorio (CPAP, Ventilación convencional, Ventilación de alta frecuencia.
5. Debe tener una muestra de hisopado nasofaríngeo positiva por virus respiratorio realizada por PCR en tiempo real en ICGES.

Criterio de Inclusión (Controles)

1. Edad mayor o igual a 1 mes y menor a 24 meses.
2. Historia de (tener por lo menos 1 de los siguientes síntomas):
 - a. Tos
 - b. Rinorrea y/o congestión nasal
 - c. Fiebre subjetiva
3. Signos clínicos:
 - a. Auscultación pulmonar con roncus, sibilancias y/o crepitantes.
4. A su ingreso presentó una escala de Downe-Wood menor a 7, no ha requerido hospitalización por más de 5 días debido a esta infección, ni uso de oxígeno suplementario por más de 5 días, ni ingreso a UCIP, ni apoyo

ventilatorio (CPAP, Ventilación convencional, Ventilación de alta frecuencia).

5. Debe tener una muestra de hisopado nasofaríngeo positiva por virus respiratorio realizada por PCR en tiempo real en ICGES.

Criterios de exclusión para el estudio:

1. Edad menor de 1 mes.
2. Edad mayor o igual a 24 meses.
3. Ausencia de síntomas respiratorios.
4. Ausencia de roncus, sibilancias y/o crepitantes a la auscultación.
5. No tiene prueba de PCR para virus respiratorios o ha resultado negativa.
6. Incapacidad para recolectar la información o información incompleta.

Cálculo de la Muestra

Se realizó la estimación del tamaño de la muestra para el análisis de factores de riesgo utilizando el programa OpenEpi versión 2. Se tomó un error alfa de 5% para un nivel de confianza de 95% y un error beta de 20% para un poder del estudio de 80%. Se realizó enrolamiento de todos los casos ingresados en UCIP (que en el Hospital del Niño de Panamá representa la Unidad de Terapia Intensiva y Unidad de Cuidados Intermedios) y los que cumplan con la definición de bronquiolitis severa.

Por cada caso de bronquiolitis severa ingresaremos al estudio 2 controles que serán pacientes con bronquiolitis no severa hospitalizados. En estos controles se estimará un 40% de probabilidad de exposición al factor y un odds ratio estimado de 2.6. Esto nos da una muestra mínima de 53 casos y 106 controles.

Plan de Análisis de Resultados

Se tabularon los datos para realizar una descripción epidemiológica de la población estudiada. Para ello se ingresaron los mismos en una base de datos en formato de Excel 2007.

La información demográfica y clínica fue tabulada en tablas y gráficos utilizando frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas; y medidas de resumen media, mediana y desviación estándar para las variables numéricas que sigan la distribución normal.

La información obtenida durante las dos fases de recolección retrospectiva y longitudinal nos permitió hacer un gráfico estacional de los virus durante el período de mayo de 2013 a abril de 2014.

El análisis de los factores de riesgo se realizó con los datos de la fase longitudinal del estudio. El análisis univariado de los factores de riesgo se realizará utilizando tablas de 2x2 aplicando como pruebas de significancia estadística Chi cuadrado o *p* de Fisher y para la fuerza de asociación utilizaremos *odds ratio* con sus correspondientes intervalos de confianza para un nivel de 95%.

Luego de ello se realizó un modelo de regresión logística utilizando el método *stepwise* para evaluar la asociación entre factores predictores de severidad para bronquiolitis severa y para excluir posibles variables de confusión. Para los cálculos utilizaremos el programa Epi info versión 7.1.2.

Definición de variables

Variable Dependiente

Bronquiolitis severa: Infección respiratoria aguda manifestada como un cuadro clínico caracterizado por tos, fiebre y/o rinorrea con evidencia de dificultad respiratoria y auscultación con presencia de roncus, sibilancias y/o crepitantes en un niño menor de 24 meses a la cual se ha documentado la

presencia de un virus respiratorio por técnicas moleculares, que a su ingreso presentó una escala de Downe-Wood mayor o igual a 7, o ha requerido debido a esta infección hospitalización por más de 5 días, o uso de oxígeno suplementario por más de 5 días, o ingreso a UCIP, o apoyo ventilatorio (CPAP, Ventilación convencional, Ventilación de alta frecuencia).

Variables independientes

Prematuridad: Edad gestacional al nacer menor de 37 semanas reportada en la historia clínica. Evaluaremos los menores o iguales a 28 semanas, 29-33 semanas, 33-35 semanas y los de 36-37 semanas.

Edad menor de 2 meses: Tiempo transcurrido desde el nacimiento al momento del ingreso al estudio menor de 2 meses.

Bajo Peso: Según la Organización Mundial de la Salud (35) se considera malnutrición moderada a aquellos entre las -2 desviaciones estándar (DE) y -3DE y malnutrición grave los que se encuentran bajo la -3DE en la curva de peso/edad.

Sobrepeso: Según la OMS se considera sobrepeso a aquellos cuyo índice peso/talla esté arriba de +2DE.

Etnia indígena: Perteneciente a alguno de los grupos indígenas de la República de Panamá: Guna, Emberá-Wounan, Ngábe-Bugle, Teribes o Nasos y Bribri. Información proporcionada por el padre, madre o tutor legal del paciente.

Co-morbilidad: Presencia de alguna enfermedad concomitante descrita abajo al momento del ingreso al estudio.

- i. **Neumopatías crónicas:** Incluye cualquier enfermedad pulmonar crónica: displasia broncopulmonar, fibrosis quística, Y cualquier lesión crónica que permanentemente alteró la función pulmonar.

- ii. **Cardiopatías:** malformaciones cardíacas congénitas no corregidas.
- iii. **Inmunodeficiencias:** alteración de la inmunidad humoral o celular congénita o infección por HIV/SIDA, Quimioterapia por cáncer, uso de corticosteroides sistémicos por más de 14 días.
- iv. **Síndromes congénitos:** involucra pacientes con cualquier trastorno genético, excepto fibrosis quística.
- v. **Enfermedad neuromuscular:** cualquier afectación del sistema nervioso o muscular que condicione limitación en la movilidad o encamamiento prolongado.

Antecedente de Asma: Historia familiar de asma en la madre o padre.

Tabaquismo en el hogar: Historia de consumo de tabaco dentro del hogar.

Infección por VRS: Infección por VRS documentada por prueba de PCR tiempo real.

Co-Infección Viral: Detección de 2 o más virus por PCR en tiempo real en el aspirado nasofaríngeo tomado al momento del ingreso al estudio.

Apnea: Historia de cese de la respiración por 20 o más segundos acompañado de cianosis o palidez.

Hipoxemia: Saturación de oxígeno menor de 94%.

Aspectos Éticos

No se realizó ningún tipo de intervención a los sujetos del estudio. El manejo continuó a cargo del médico tratante de la sala exclusivamente, y el investigador no realizó ninguna intervención en el mismo para efectos de la investigación. Los pacientes a quienes se les tomó muestras para virus respiratorios para la vigilancia epidemiológica, no se les realizó una segunda muestra para efecto del estudio. El resultado de esta muestra fue válido para el estudio.

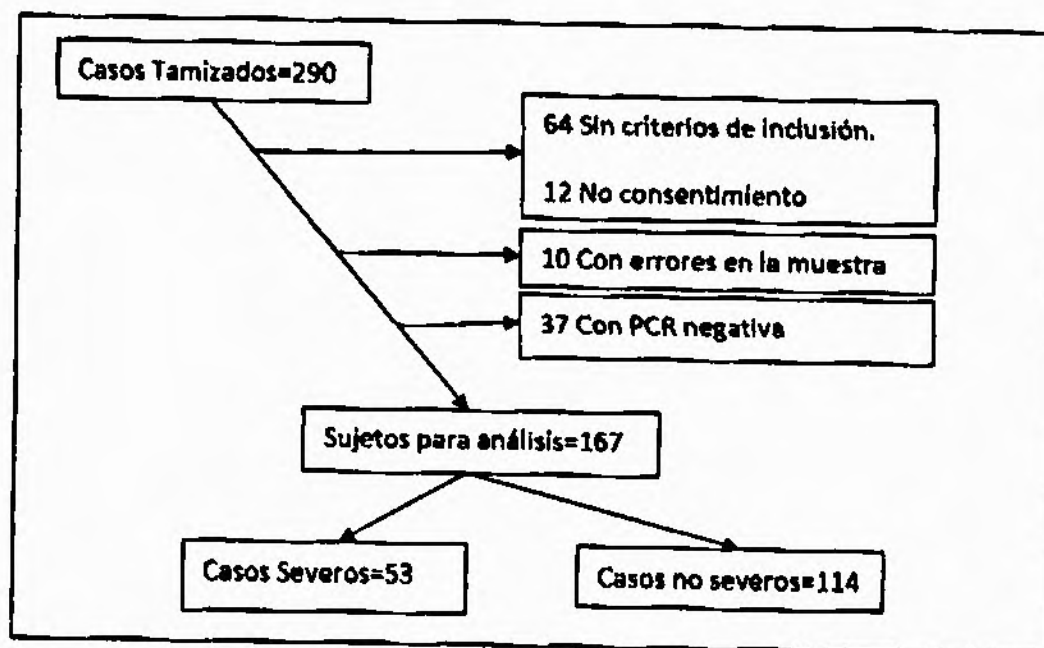
Solicitamos consentimiento informado a los padres/madre/tutores para la realización de la encuesta y la toma de la muestra en caso que esta no se hubiese tomado como parte de la vigilancia epidemiológica durante la fase longitudinal.

Tanto en la fase retrospectiva como en la longitudinal de la recolección de datos, y durante el análisis y la presentación de resultados se mantuvo una total confidencialidad de la información de cada paciente. No se utilizó ningún dato que identifique al sujeto en el análisis final ni en la presentación de resultados.

Resultados

Se recolectó la información en dos etapas: una fase retrospectiva en la que se detectó los casos de bronquiolitis reportados por el sistema de vigilancia epidemiológica que tuvieron resultados de reacción en cadena de polimerasa (PCR) positivos por virus respiratorios, en hisopado nasofaríngeo; y una fase prospectiva en la que se reclutaron los sujetos cumpliendo con los criterios de inclusión. Durante esta fase se solicitó el consentimiento informado a la madre, padre o tutor legal y posteriormente, se realizó una encuesta y toma de la muestra de hisopado nasofaríngeo para PCR para virus respiratorios.

En esta fase se realizó tamizaje de 290 sujetos para evaluar si cumplían con criterios para ingresar al estudio. Se reclutaron 214 sujetos, 64 no cumplían con criterios de inclusión, 12 no firmaron consentimiento. De los 214 reclutados, 10 fueron excluidos pues por error la prueba no fue enviada correctamente y fue rechazada y 37 fueron excluidos pues la prueba resultó negativa. Esto nos dejó 167 sujetos para el análisis los cuales se estratificaron de la siguiente manera: 53 casos severos y 114 casos no severos



Casos reclutados en la Fase prospectiva

En la fase retrospectiva, se encontraron 232 casos de pacientes menores de 2 años con pruebas de PCR positivas por virus respiratorios, pero 132 tenían documentado el diagnóstico de bronquiolitis. Todos estos casos ameritaron hospitalización. Al revisar en conjunto, las dos cohortes incluían muestras entre mayo de 2013 a abril 2014, encontrándose 323 virus en 299 muestras nasofaríngeas. El virus más frecuentemente detectado fue el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en un 39% (125/323), Rinovirus Humano en un 37% (121/323), Parainfluenza 3 en un 11% (35/323), Adenovirus un 6.5% (21/323), Metapneumovirus en un 3% (10/323), Parainfluenza 1 en un 2% (6/323) e Influenza A en un 1.5% (5/323). En el caso del virus Influenza A se encontraron 4 casos de Influenza A H3N2 estacional y 1 caso de Influenza A H1N1 pandémico. No se detectaron virus Influenza B, ni Parainfluenza 2 y el panel de detección de PCR no incluía Bocavirus ni Coronavirus ni Enterovirus. Se pudo evidenciar un patrón de estacionalidad en el período de mayo 2013 a abril de 2014 para VRS, Rinovirus y Parainfluenza 3, el resto de los virus no mostraron ninguna tendencia claramente definida.

Para el VRS, se observó que el número de casos aumentó significativamente entre los meses de julio a enero con un patrón bifásico dentro de este período que manifestaba un pico en agosto y otro en diciembre. En el caso de Rinovirus Humano se encontró predominantemente en los meses de diciembre a abril, sin embargo se mantuvo en cifras importantes durante casi todo el año. Finalmente, se observó una tendencia con Parainfluenza 3 entre marzo y mayo.

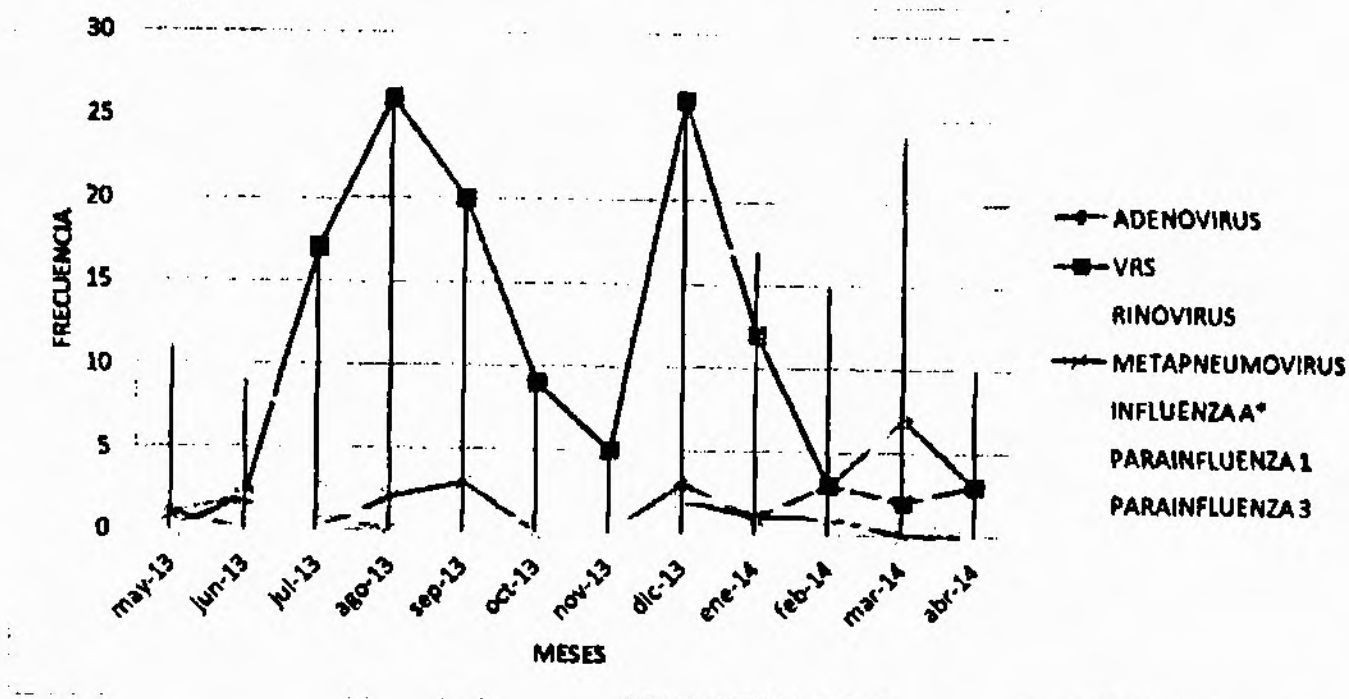
Tabla N°1: Frecuencia de Virus Respiratorios detectados en pacientes menores de 2 años admitidos con Bronquiolitis entre mayo 2013 a abril 2014, Hospital del Niño, Panamá.

VIRUS	MESES												TOTAL
	may-13	jun-13	jul-13	ago-13	sep-13	oct-13	nov-13	dic-13	ene-14	feb-14	mar-14	abr-14	
ADENOVIRUS	1	2	1	0	0	0	0	3	1	3	7	3	21
VRS	0	2	17	26	20	9	5	26	12	3	2	3	125
RINOVIRUS	9	9	6	3	6	5	0	17	17	15	24	10	121
METAPNEUMOVIRUS	1	0	0	2	3	0	0	2	1	1	0	0	10
INFLUENZA A*	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5
PARAINFLUENZA 1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	3	1	6
PARAINFLUENZA 3	11	2	1	1	0	0	0	2	2	1	8	7	35
TOTAL	22	16	28	33	29	15	5	50	33	23	45	24	323

* Los casos de junio y julio 2013 fueron h3n2 estacional y el caso de marzo 2014 fue h1n1 pandémico.

Fuente: Reportes de Vigilancia Epidemiológica y expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá

Gráfico N°1: Estacionalidad de los Virus Respiratorios en pacientes menores de 2 años hospitalizados con Bronquiolitis entre mayo 2013 a abril de 2014, Hospital del Niño, Panamá.



Fuente: Reportes de Vigilancia Epidemiológica y expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá

Descripción Epidemiológica

En los sujetos ingresados en la fase prospectiva se estratificaron como severos y no severos cumpliendo con la definición de caso descrita en la metodología y evaluamos aspectos demográficos, clínicos y radiológicos. Encontramos una edad promedio de 5 ± 3.7 meses en los casos severos y 7.2 ± 5.3 meses para los no severos. El 60% de los casos severos eran del sexo masculino y 64.2% eran procedentes de la provincia de Panamá; por otro lado 56% de los casos no severos eran de sexo masculino y 72% procedentes de la provincia de Panamá. El intervalo entre el inicio de los síntomas y la admisión al hospital fue de 3.8 ± 4.7 días y 5.2 ± 7.1 días para los casos severos y no severos respectivamente. Además, el intervalo entre el inicio de síntomas a la toma de la muestra fue de 6.3 ± 7.3 días para los casos severos y 6.0 ± 4.5 días para los casos no severos.

Tabla N°2: Aspectos demográficos generales de los pacientes menores de 2 años con Bronquiolitis con pruebas positivas por virus respiratorios admitidos entre diciembre 2013 a abril 2014 al Hospital del Niño, Panamá.

DATOS DEMOGRÁFICOS	SEVERO (N=53)	NO SEVERO (N=114)	P
EDAD PROMEDIO (MEDIANA Y SD*)	5 (4, 3.7)	7.2 (6, 5.3)	0.0071
SEXO MASCULINO (%)	32 (60)	64 (56)	0.6062
PROCEDENTE DE LA PROVINCIA DE PANAMA (%)	34 (64.2)	82 (71.9)	0.3117
INTERVALO EN DÍAS DEL INICIO DE SÍNTOMAS A LA ADMISION (SD)	3.8 (4,7)	5.2 (7.1)	0.1929
INTERVALO EN DÍAS DEL INICIO DE SÍNTOMAS A LA TOMA DE LA MUESTRA (SD)	6.3 (7.3)	6.0 (4.5)	0.7728

*SD Desviación estándar

Fuente: Reportes de Vigilancia Epidemiológica y expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas se evaluaron en los sujetos reclutados en la fase prospectiva. Los síntomas fiebre, tos y rinorrea/congestión nasal conformaban parte de los criterios de inclusión para ambos grupos. El síntoma más frecuente tanto para los severos como los no severos fue la tos, seguido de los síntomas obstructivos nasales y luego la fiebre. También se encontraron con menor frecuencia síntomas acompañantes en ambos grupos como irritabilidad, hiporexia, conjuntivitis, diarrea y vómitos. Por otro lado, algunos síntomas, que si bien eran poco frecuentes, se manifestaron con más frecuencia en el grupo severo, como por ejemplo: cianosis, apnea, letargia y palidez. Entre los signos auscultatorios se documentó con mayor frecuencia las sibilancias en ambos grupos seguidos de crepitantes y roncus. En algunos casos se describía más de un signo auscultatorio. Se documentó retracciones torácicas en el 100% de los casos severos y 94% de los no severos.

No se realizó análisis del score de Downe-Woods pues solamente se le realizó a un 16% del total de los pacientes. Sí se utilizó para clasificar el caso como severo si el score se había realizado.

Laboratorios e Imágenes

Se realizaron 101 hemogramas en los casos no severos y 52 en los casos severos con un promedio de leucocitos de $14142 \pm 6090/\text{mm}^3$ y $14419 \pm 9655/\text{mm}^3$ respectivamente, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en los neutrófilos y linfocitos. Por otro lado, sí observó diferencias en el promedio de neutrófilos en banda, con un promedio $12 \pm 14\%$ en los casos severos en comparación con $5 \pm 7\%$ en los casos no severos.

Tabla N°3: Manifestaciones clínicas de los pacientes menores de 2 años con Bronquiolitis con PCR positiva por virus respiratorio hospitalizados entre diciembre 2013 a abril de 2014. Hospital del Niño, Panamá.

SINTOMAS Y SIGNOS	SEVERO (N=53)	%	NO SEVERO (N=114)	%
PIEBRE	36	67.9	70	61.4
TOS	47	88.7	105	92.1
RINORREA/ CONGESTION NASAL	37	69.8	88	77.2
IRRITABILIDAD	2	3.8	1	0.9
HIPOREXIA	3	5.7	1	0.9
CIANOSIS	8	15.1	1	0.9
APNEA	7	13.2	1	0.9
CONJUNTIVITIS	0	0.0	2	1.8
DIARREA	2	3.8	3	2.6
VÓMITOS	3	5.7	7	6.1
LETARGIA	2	3.8	0	0.0
PALEDEZ	3	5.7	0	0.0
RETRACCIONES TORÁCICAS	53	100.0	107	93.9
QUEJIDO	2	3.8	0	0.0
ESTRIDOR	1	1.9	2	1.8
SIBILANCIAS	35	66.0	72	63.2
RONCUS	17	32.1	48	42.1
CREPITANTES	32	60.4	53	46.5

Fuente: Reportes de Vigilancia Epidemiológica y expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá

Tabla N°4: Resultados de los hemogramas de los pacientes menores de 2 años con bronquiolitis con PCR positiva por virus respiratorios admitidos entre diciembre 2013 a abril de 2014. Hospital del Niño, Panamá.

PROMEDIO	SEVERO (N=52)	NO SEVERO (N=101)	P
LEUCOCITOS /MM ³ (SD*)	14419 (9655)	14142 (6090)	0.8287
NEUTROFILOS (%)	40 (21)	45 (20)	0.9999
LINFOCITOS (%)	36(17)	39 (18)	0.3395
BANDAS (%)	12 (14)	5 (7)	0.001188

*SD desviación estándar

Fuente: Reportes de Vigilancia Epidemiológica y expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá

Se evaluaron 53 radiografías de ingreso de los casos severos y 110 de los casos no severos en los pacientes reclutados en la fase prospectiva del estudio. Se documentaron infiltrados perihiliares e intersticiales en el 74% de los casos severos y 37% en los no severos, lo cual sugería mayor compromiso alveolar en los primeros. Además se describieron datos radiológicos de atrapamiento aéreo en 24.5% en los severos y 33% en los no severos; atelectasias en 15% de los severos y 7% de los no severos. No se documentaron hallazgos en el 9.4% de los severos y 31% de los no severos.

Tabla N°4: Hallazgos Radiográficos en los pacientes menores de 2 años con bronquiolitis con PCR positiva por virus respiratorios admitidos entre diciembre 2013 a abril de 2014. Hospital del Niño, Panamá.

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS	SEVERO (N=53)	%	NO SEVERO (N=110)	%
INFILTRADOS*	39	73.6	42	36.8
ATRAPAMIENTO AÉREO	13	24.5	38	33.3
ATELECTASIA	8	15.1	8	7.0
NO HALLAZGOS	5	9.4	35	30.7

*INFILTRADOS PERIHILIARES, INTERSTICIALES, SIN CONSOLIDADOS

Fuente: Reportes de Vigilancia Epidemiológica y expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá

Tratamientos

Evaluamos los tratamientos administrados para el manejo de la bronquiolitis en los casos reclutados durante la fase prospectiva. Estos tratamientos incluyen: oxigenoterapia, hidratación intravenosa, beta agonistas inhalados, corticoesteroides sistémicos, antibióticos, oseltamivir y ventilación mecánica. La oxigenoterapia fue utilizada en el 89% de los casos severos con una duración promedio de 15.1 ± 23.5 días y en el 74% de los no severos con una duración 3.0 ± 2.5 días. La hidratación intravenosa fue requerida en el 55% de los casos severos y en el 14% de los no severos. La terapia inhalada con β -agonistas fue la más utilizada en ambos grupos, en nuestra institución el más utilizado el salbutamol y se documentó en el 93% de los casos severos y 96% de los no

severos. Los esteroides sistémicos, antibióticos y oseltamivir se utilizaron más frecuentemente en los casos severos en un 62%, 83% y 38% de los casos respectivamente. Por otro lado en los casos severos se documentó uso de esteroides sistémicos en 47%, antibióticos en 75% y Oseltamivir en 4.4%. En ninguno de los pacientes que recibió Oseltamivir se detectó virus Influenza A.

Tabla N°5: Tratamientos administrados a los pacientes con bronquiolitis con PCR positiva por virus respiratorios admitidos entre diciembre de 2013 y abril de 2014. Hospital del Niño, Panamá.

TRATAMIENTO	SEVERO (N=53)	%	NO SEVERO (N=114)	%
OXIGENOTERAPIA	47	88.7	84	73.7
DURACIÓN DE OXIGENOTERAPIA (DÍAS)	15.1 ± 23.5		3.0 ± 2.5	
HIDRATACION INTRAVENOSA	29	54.7	16	14.0
BETA AGONISTAS INHALADOS	49	92.5	109	95.6
ESTEROIDES SISTÉMICOS	33	62.3	53	46.5
ANTIBIÓTICOS	44	83.0	65	57.0
OSELTAMIVIR	20	37.7	5	4.4
VENTILACIÓN MECÁNICA	23	43.4	0	0.0
DURACIÓN DE LA VENTILACIÓN (DÍAS)	8.3 ± 7.0		0	

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá.

El 43% de los casos severos ameritaron apoyo ventilatorio solo un caso requirió soporte de alta frecuencia y el resto ventilación convencional. El promedio de días con ventilación fue de 8.3 ± 7.0 días.

Duración de la Hospitalización y Letalidad

Encontramos un promedio de hospitalización 5.90 ± 7.84 días (mediana de 3 días) para todos los sujetos del estudio. Al estratificarlos como casos severos y no severos los días promedio de hospitalización fueron de 12.01 ± 11.26 días para los casos severo vs. 3.06 ± 2.49 días para los no severos. Los casos severos que requirieron ingreso a salas de cuidados críticos (UTI/UCI) tuvieron una estancia promedio dentro de estas salas 10.4 ± 8.7 días. El 75% de los casos no severos ingresaron a sala de corta estancia y el 64% de los severos ingresaron a salas corta estancia o medicina 6 y requirieron luego traslado a salas de UTI/UCI. Se

registraron 5 muertes durante la fase prospectiva, lo cual nos dio una letalidad de 3%.

Tabla N°6: Salas de ingreso y traslados de los pacientes con bronquiolitis con PCR positiva por virus respiratorios admitidos entre diciembre de 2013 y abril de 2014. Hospital del Niño, Panamá.

Sala de ingreso	No severo (N=114)	%	Severo (N=53)	%
CER	86	75.4	13	24.5
M6	28	24.6	21	39.6
M1	0	0	1	1.9
UTI/UCI	0	0	18	34.0
Traslado CER a M6	6		8	
Traslado de Sala a UTI/UCI	0		4	

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá.

Como objetivo principal del estudio se pretendía identificar factores de riesgo para desarrollar bronquiolitis severa en los pacientes reclutados durante la fase prospectiva. Se plantearon como posibles factores de riesgo los siguientes: prematuridad, edad menor o igual a 2 meses, etnia indígena, malnutrición/sobrepeso, hermanos menores de 5 años en casa, hipoxemia y/o apnea al momento del ingreso, co-morbilidad (neumopatías crónicas, cardiopatías, inmunodeficiencias, síndromes congénitos, enfermedad neuromuscular, antecedente de asma en la madre, tabaquismo en el hogar, infección por Virus Respiratorio Sincitial (VRS), co-infección viral. Al realizar el análisis univariado de estos factores encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos severo vs. no severo en los expuestos a bajo peso, historia de apnea, presencia de cualquier co-morbilidad y convivencia con niños menores de 5 años en el hogar.

Tabla N°6: Análisis univariado de los factores de riesgo para desarrollar bronquiolitis severa en niños menores de 2 años con PCR positiva por virus respiratorio admitidos entre diciembre de 2013 a abril de 2014. Hospital del Niño, Panamá.

Factores de Riesgo	Severo	No Severo	p	Odds Ratio (Intervalo de Confianza 95%)
Pre término (<37sem) ^a	13 (24.5%)	14 (12.5%)	0.0511	2.28 (0.98- 5.27)
Bajo Peso (<-2SD ^{**} del Peso/Edad)	21 (39.6%)	12 (10.5%)	<0.0001	5.58 (2.47- 12.57)
Edad menor o igual a 2 meses	18 (39.6%)	23 (20.2%)	0.0541	2.03 (0.98-4.22)
Sobrepeso (Peso/Talla > +2SD)	3 (5.8%)	20 (18.4%)	0.0329	0.27 (0.08-0.96)
Hipoxemia	12 (26.1%)	11 (13.1%)	0.0634	2.34 (0.94-5.84)
Historia de Apnea ^{***}	7 (13.2%)	1 (0.9%)	0.0015	17.2 (2.06-143.72)
Co-morbilidad ^{****}	20 (37.7)	17 (15.0)	<0.0001	3.42 (1.6-7.3)
Convivencia con niños menores de 5 años en el hogar	41 (78.8%)	62 (55.4%)	0.0038	3.0 (1.4-6.4)
Etnia Indígena	20 (38.5)	39 (34.5)	0.623	1.19 (0.6-2.34)
Infección por VRS ^{*****}	18 (34%)	28 (25%)	0.2056	1.58 (0.78-3.22)
Co-infección viral ^{**}	5 (9.43%)	4 (3.51%)	0.1152	2.86 (0.74-11.14)
Tabaquismo pasivo	11(20.8%)	32 (28.6%)	0.2855	0.66 (0.30-1.43)
Madre asmática	8 (15.1%)	25 (22.1%)	0.2901	0.63 (0.26- 1.5)

^a Dos casos documentaron uso de Palivizumab ^{**}SD: Desviación Estándar ^{***} Prueba de Significacia: Fisher Exact Test ^{****}Cualquier co-morbilidad ^{*****}VRS: Virus Respiratorio Sincitial

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá.

El bajo peso aumentaba 5.58 veces la probabilidad de bronquiolitis severa con un intervalo de confianza de 2.5 a 12.6. La historia de apnea presentaba un odds ratio de 17.2 siendo el factor que mayormente aumentaba la probabilidad de caso severo. La co-morbilidad de cualquier tipo y la convivencia con niños menores de 5 años en el hogar aumentaban la probabilidad de cuadro severo en 3.4 y 3 veces respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en los que tenían prematuridad, edad menor o igual a 2 meses, hipoxemia al ingreso, etnia indígena, infección por VRS, co-infección viral, tabaquismo pasivo y antecedente de asma en la madre. Con el sobrepeso se observó que el 5.8% de los casos severos presentaban este factor y 18.4% de los casos no severos esta diferencia fue estadísticamente significativa y el odds ratio menor de 1 parece sugerir que se

trata de un factor protector. Sin embargo, el análisis de este factor se analizó comparando los niños con sobrepeso versus los que no tenían sobrepeso, y estos últimos incluyeron los casos con eutrofia y con baso peso, lo cual pudo crear un sesgo. No se evaluó el impacto de la lactancia materna en estos grupos.

Tomando en cuenta que la prematuridad definida como edad gestacional al nacer < 37 semanas, nos dio un odds ratio con un intervalo de confianza que toca el 1. Se decidió evaluar si una edad gestacional menor podía tener un mayor peso como factor de riesgo. Tomamos la definición de la OMS ³⁷ donde los menores de 32 semanas incluyen a los muy pretérminos y extremos pretérminos y encontramos que 10.9% de los casos severos estaban expuestos a este factor y solo el 0.89% de los no severos, diferencia que fue estadísticamente significativa con un odds ratio de 13.28 (IC95% 1.78 a 324.6).

Tabla N°7: Evaluación del antecedente de prematuridad menor de 32 semanas como factor de riesgo de bronquiolitis severa en pacientes menores de 2 años admitidos entre diciembre 2013 a abril 2014. Hospital del Niño, Panamá.

FACTOR DE RIESGO	SEVERO	NO SEVERO	TOTAL	<i>P Fisher</i>
Menores de 32 Semanas	5	1	6	0.001438
Mayor o igual a 32 Semanas	41	111	152	
TOTAL	46	112	158	

OR 13.29 IC95% 1.777, 324.6

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá.

Al estratificar los casos según tipo de co-morbilidad encontramos diferencias significativas en la prevalencia de exposición a cardiopatías congénitas en los casos severos (17%) en comparación con los casos no severos (6%) lo cual aumentó 3.13 el riesgo de enfermedad severa en los cardiópatas. No encontramos diferencias significativas en otras co-morbilidades como: síndromes genéticos y malformaciones congénitas, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad neuromuscular e inmunodeficiencias.

Tabla N°8: Co-morbilidades por categoría como factor de riesgo de bronquiolitis severa en pacientes menores de 2 años admitidos entre diciembre 2013 a abril 2014. Hospital del Niño, Panamá.

Co-morbilidades	Severo	No Severo	OR (IC95%)	p
Cardiopatías Congénitas	9(17)	7(6)	3.13 (1.1-8.92)	0.027
Síndromes Genéticos y Malformaciones Congénitas	6(11)	6(5)	2.3 (0.70-7.50)	0.158
Enfermedad Pulmonar Crónica*	5(9)	6(5)	1.88 (0.54-6.44)	0.311
Inmunodeficiencias**	2(4)	2(2)	2.2 (0.3-16.0)	0.427
Enfermedad Neuromuscular	8(15)	8(7)	2.35 (0.83-6.66)	0.099

* Incluye Displasia broncopulmonar. Solo 1 caso era un neumopatía por aspiración (Reflujo). Dos casos no severo recibieron Palivizumab.

** Incluye VIH, uso prolongado de corticosteroides.

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá.

Además, analizamos las co-morbilidades por categorías y encontramos que las cardiopatías congénitas representan un factor de riesgo individual con un odd ratio de 3.13 (IC95% 1.1-8.92). En el análisis no se encontró diferencias significativas en la exposición a enfermedad pulmonar crónica, síndromes genéticos o malformaciones congénitas, inmunodeficiencias ni enfermedades neuromusculares.

Finalmente, seleccionamos las variables que en el modelo univariado mostraron ser posibles factores predictores de severidad, y realizamos un modelo de regresión logística para identificar posibles factores de confusión. El cálculo lo realizamos utilizando el software Epi info 7. No encontramos ningún factor de confusión en el grupo analizado. Se evidenció que la convivencia con menores de 5 años y la presencia de cualquier co-morbilidad elevó la probabilidad de bronquiolitis severa aproximadamente 2.5 veces, el bajo peso en 4.5 veces y la historia de apnea 17 veces.

UNIVERSIDAD DE PANAMA
BIBLIOTECA DE MEDICINA

Tabla N°9: Análisis de regresión logística de los factores de riesgo para bronquiolitis severa detectados en el análisis univariado en pacientes menores de 2 años admitidos entre diciembre 2013 a abril 2014. Hospital del Niño, Panamá.

Factor de riesgo	Odds Ratio ajustado	95% C.I.	Coefficiente de Regresión	Error Estándar	Valor Z	p
BAJO PESO (Sí/No)	4.6829	1.9613 11.1815	1.5439	0.4441	3.4768	0.0005
COMORBILIDADES (Yes/No)	2.6868	1.1506 6.2740	0.9884	0.4327	2.2842	0.0224
CONVIVENCIA CON NIÑO <5 AÑOS EN HOGAR	2.5163	1.1117 5.6955	0.9228	0.4168	2.2141	0.0268
HISTORIA DE APNEA (Sí/No)	17.2430	1.7343 171.4337	2.8474	1.1719	2.4298	0.0151
CONSTANTE	*	*	-2.0997	0.9853	-5.4492	0.0000

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá.

También evaluamos el posible efecto de la prematuridad <32 semanas sobre el bajo peso y encontramos que actúan como factores independientes. Al aplicar el modelo a las variables co-morbilidad y cardiopatía congénita, sí encontramos que esta última actúa como un factor de confusión y que solo la presencia de co-morbilidad tiene una asociación con bronquiolitis severa.

Tabla N°10: Análisis de regresión logística de la asociación bajo peso y la prematuridad <32 semanas para bronquiolitis severa detectados en el análisis univariado en pacientes menores de 2 años admitidos entre diciembre 2013 a abril 2014. Hospital del Niño, Panamá.

Factor de riesgo	Odds Ratio ajustado	95% C.I.	Coefficiente	Error Estándar	Valor Z	p
BAJO PESO (Sí/No)	6.0948	2.6825 13.8480	1.8074	0.4187	4.3165	0.0000
<32 SEMANAS	10.4483	1.0470 104.2680	2.3464	1.1738	1.9991	0.0456
CONSTANTE	*	*	-1.2478	0.2107	-5.9230	0.0000

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá.

Tabla N°11: Análisis de regresión logística de la asociación co-morbilidad y cardiopatía congénita para bronquiolitis severa detectados en el análisis univariado en pacientes menores de 2 años admitidos entre diciembre 2013 a abril 2014. Hospital del Niño, Panamá.

Factores de riesgo	Odds Ratio ajustado	IC 95%	C.I.	Coefficiente	Error Estándar	Valor Z	P
COMORBILIDADES (Sí/No)	2.9394	1.1669 7.4081		1.0782	0.4716	2.2862	0.0222
CARDIOPATÍA CONGENITA (Sí/No)	1.5000	0.3973 5.6634		0.4055	0.6778	0.5982	0.5497
CONSTANT	.	.	.	-1.0782	0.2015	-5.3503	0.0000

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá.

No se encontró asociación entre la edad menor o igual a 2 meses, la etnia indígena, tabaquismo pasivo, antecedente de asma en la madre, infección por VRS ni co-infección viral.

Discusión

Etiología y Estacionalidad

La bronquiolitis es un problema muy común en la infancia. Los virus respiratorios implicados en la etiología de la enfermedad incluyen al VRS, Rinovirus, Parainfluenza, Influenza virus, Metapneumovirus y Adenovirus. En nuestro estudio se mantuvo el VRS como el agente causal más frecuente de bronquiolitis seguido de Rinovirus humano y Parainfluenza 3, esto resultó similar a lo que se describe en la literatura mundial ^{1,2,10}. Nuestro estudio evidenció un porcentaje de pruebas positivas de 82% (167 pruebas positivas de 204 muestras procesadas), lo cual fue superior a un estudio publicado en Wisconsin donde se utilizó la reacción en cadena de polimerasa (PCR) en un estudio epidemiológico, encontrándose un 60% de positividad en la muestras tomadas. ³⁶ Otro estudio realizado en Canadá en población aborigen Sioux reportó un porcentaje de positividad de 55% en las pruebas realizadas en población hospitalizada. ³⁹

En Panamá, no contamos con 4 estaciones bien definidas, por lo cual no podemos extrapolar la información de la mayoría de las publicaciones que describe estacionalidad de los virus respiratorios. Un estudio realizado en Fortaleza, Brasil, una ciudad ecuatorial con un patrón de temperaturas altas y estaciones lluviosas similares a nuestro país, reportó aumento de cuadros respiratorios por VRS e Influenza virus durante la estación lluviosa y aumento de parainfluenza durante los meses de verano, el cual fue muy similar al de nuestro estudio.⁴⁰ En el caso de Influenza A no queda claro un patrón definido en áreas tropicales, aunque se plantea que los picos deben esperarse durante la estación lluviosa.⁴¹ No encontramos actividad importante de influenza como etiología de los casos de bronquiolitis durante el período estudio. En el caso de Rinovirus, observamos una actividad a lo largo de todo el año, similar a lo encontrado por Lee y colaboradores en la Universidad de Wisconsin⁴².

Factores de riesgo de bronquiolitis severa

La prematuridad es un factor de riesgo para desarrollar cuadros severos de bronquiolitis a través de dos mecanismos fundamentales: una respuesta inmune inadecuada, incapaz de neutralizar la infección y una inmadurez pulmonar. Esto se ha estudiado principalmente en la infección por VRS. Se ha demostrado principalmente en el prematuro extremo que tienen muy bajos niveles de anticuerpos neutralizantes y una disminución en la inmunidad mediada por linfocitos T⁴³. La observación dentro del análisis univariado en nuestro estudio mostró que el prematuro de menos de 32 semanas presentó 13 veces más probabilidad de bronquiolitis severa. No encontramos diferencias significativas en el menor de 37 semanas. Sin embargo, otros reportes como el de Sampalis y colaboradores⁴⁴, en Canadá, evidenció un aumento del consumo de insumos hospitalarios, mayor duración de hospitalización y mayor mortalidad en los neonatos entre 32 y 37 semanas en comparación pacientes con antecedente de nacimiento a término.

La malnutrición está asociada con mayor severidad en muchos procesos infecciosos. Algunos estudios han demostrado que la desnutrición proteico-

calórica produce alteraciones en la respuesta inmune mediada por la inmunidad celular y la secreción de IgA, lo cual puede predisponer a infecciones respiratoria más severas³⁰. Sin embargo, los estudios pueden ser contradictorios y dependen mucho de la definición de malnutrición que se utilice. En Brasil, se realizó un estudio que intentó correlacionar el estado nutricional y la lactancia materna con la evolución de la bronquiolitis aguda, sin embargo no lograron establecer correlación con la malnutrición y la evolución tórpida de los cuadro de bronquiolitis aguda ⁴⁶. Más recientemente, un estudio retrospectivo realizado en Filipinas encontró una asociación entre el bajo peso (definido como Peso/edad por debajo de -2DE) y la infección por severa por VRS. Esta última se definió como infecciones confirmadas por VRS que ameritaron hospitalización. El estudio encontró un riesgo de hospitalización 3 veces mayor en los casos con bajo peso. ⁴⁴ En nuestro estudio, el bajo peso (definido como Peso/edad debajo de las -2 desviaciones estándar) fue un factor que sí demostró estar asociado con una mayor severidad de la bronquiolitis, por otro lado el sobrepeso parecía conferir alguna protección en el análisis univariado.

Dentro de las manifestaciones clínicas, solo la historia de apnea se asoció con una enfermedad más severa. En un estudio realizado en entre 2007 a 2009 en Boston, la hipoxemia y la apnea fueron factores asociado con cuadros severos de bronquiolitis ¹⁹. No documentamos asociación entre la hipoxemia durante del día 1 de hospitalización y la severidad de la bronquiolitis, sin embargo solo logramos obtener datos de saturación de oxígeno en 78% de los sujetos del estudio.

En relación con la convivencia con niños menores de 5 años dentro del hogar, encontramos una probabilidad 2 a 3 veces mayor de cuadro severo en los casos que documentaban este factor. Un estudio donde se evaluaron casos hospitalarios de bronquiolitis en Nueva Zelanda, encontró mayor tiempo de hospitalización (33% mayor) en los niños que convivían con 4 o más niños menores de 5 años ⁴⁶. Planteamos que una posible explicación de esta asociación podría estar

relacionado con un inóculo mayor por exposición más continua a casos dentro del hogar, sin embargo esto requiere ser demostrado.

La mayoría de los estudios han demostrado que ciertas co-morbilidades están relacionadas con severidad de la bronquiolitis. Las neumopatías crónicas, como la displasia broncopulmonar han sido igualmente factores de riesgo importante para desarrollar bronquiolitis complicada. En nuestro estudio, encontramos que los pacientes con cualquier co-morbilidad, como cardiopatía, neumopatía crónica, síndrome genético o malformación congénita, enfermedad neuromuscular tenían 3.4 veces más probabilidad de bronquiolitis severa.

Los pacientes con displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita o algún tipo de inmunodeficiencia presentan 19 a 37% más riesgo de enfermedad severa y requerimiento de UCIP que los que no presentan estos factores.²⁴ Factores que podrían estar interviniendo con el hecho que la co-morbilidad actúe como factor de riesgo podría ser explicada por: una inmunidad comprometida en estos pacientes y la necesidad repetida de atención en servicios de salud, exponiéndolos frecuentemente a patógenos respiratorios.

En la regresión logística, encontramos que al evaluar el efecto del antecedente de cardiopatía congénita sobre la co-morbilidad, resultó ser un factor de confusión para bronquiolitis severa. No encontramos asociación al evaluar las neumopatía crónicas, pero esto pudo haber sido influenciado por el número bajo de pacientes con este factor (6 en cada brazo), además se documentó que 2 casos no severos recibieron palivizumab, lo cual podría tener influencia en el resultado final. Tampoco se encontró asociación con Inmunodeficiencias, ni problemas congénitos, ni enfermedades neuromusculares al ser evaluadas de forma individual.

Conclusiones

1. Los agentes etiológicos más frecuentes de la bronquiolitis en niños menores de 2 años son el VRS, Rinovirus, Parainfluenza 3. Otros agentes juegan un rol menos representativo como: Metapneumovirus, Adenovirus e Influenza A.
2. Durante el período del estudio se documentó una baja circulación de Influenza A como causa de bronquiolitis en este grupo específico de pacientes, pero se documentó el uso frecuente de oseltamivir principalmente en los casos severos.
3. Durante el período del estudio se logró establecer un patrón de circulación para VRS, Parainfluenza y Rinovirus. Estos patrones pudieron ser correlacionados con publicaciones de sitios con características ambientales similares a Panamá.
4. Este estudio nos permitió realizar una descripción epidemiológica, clínica y radiológica de la bronquiolitis en pacientes con confirmación virológica.
5. Se encontró que la historia de apnea es un factor que aumenta la probabilidad de bronquiolitis severa. No se encontró asociación entre la hipoxemia durante el día 1 de hospitalización.
6. Se logró documentar asociación entre la prematuridad < de 32 semanas, la presencia de co-morbilidad, el bajo peso, convivencia con niños menores de 5 años en el hogar.
7. No se encontró asociación entre la presencia de neumopatía crónica, enfermedades congénitas, enfermedades neuromusculares y cardiopatías congénitas.
8. No se encontró asociación entre la edad menor o igual a 2 meses, la etnia indígena, tabaquismo pasivo, antecedente de asma en la madre, infección por VRS ni co-infección viral.
9. Los casos de bronquiolitis suelen requerir en su mayoría 3 días de hospitalización, sin embargo se prolonga a más de 1 semana en los casos

severos, requiriendo manejos invasivos, mayor consumo de oxígeno, y otras terapias de soporte. La letalidad se registrada dentro del estudio para los casos de bronquiolitis fue de 3%.

10. A pesar de las recomendaciones internacionales, aún se documenta el uso de esteroides en el manejo de la bronquiolitis. También, se documenta el uso frecuente de antibióticos.

Limitaciones

1. La fase prospectiva de recolección de datos abarcó meses con baja incidencia de infecciones respiratorias, y meses de baja circulación de VRS, lo cual pudo limitar la identificación de factores de riesgo clásicos como las neumopatías crónicas y cardiopatías congénitas.
2. El panel de detección viral no incluyó algunos virus que han sido implicados con bronquiolitis como: Bocavirus, Coronavirus, Enterovirus.
3. El análisis de estacionalidad pudo verse sesgado por el diseño retrospectivo-prospectivo y este análisis solo se limitó a un año.
4. El número de casos en ambos brazos del estudio pudo limitar la identificación de factores con una baja prevalencia que pudieran estar relacionados con bronquiolitis severa.
5. Al ser un estudio limitado a población hospitalaria, la correlación con las definiciones de severidad podía ser difícil pues algunas publicaciones consideran la hospitalización como un dato de severidad. Además, la pobre documentación de la escala de Downe-Wood agregó una dificultad adicional a la definición.

Recomendaciones

1. Continuar la vigilancia de los virus respiratorios para establecer curvas epidémicas que puedan ser utilizadas en nuestra institución para establecer el patrón estacional de estos virus, y poder tomar decisiones de gestión antes de la llegada de la temporada de los distintos patógenos.
2. La introducción en nuestra institución del diagnóstico molecular para los virus respiratorios, permitiría limitar el uso de terapias innecesarias como: antibióticos y oseltamivir.
3. Identificar los factores de riesgo y clasificar los niños con riesgo de enfermedad severa para ofrecer una atención oportuna.
4. Considerar opciones preventivas, como Palivizumab, a ciertos grupos de mucho riesgo, cardiopatías y neumopatías crónicas.
5. Colaborar con el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas que limitarían terapias innecesarias actuales (como corticosteroides y beta-agonistas) y vacunas para virus respiratorios, principalmente para VRS.

Referencias

1. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999 282(15):1440-6.
2. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics*. 2006 118(6):2418-23.
3. Mendez D. Reduction of hospitalization due to respiratory diseases with the use of vaccines and palivizumab in prematures with chronic lung disease. . 25th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Disease; 2010 May 4-8, 2010; Nice, France: Poster.
4. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005. (Colocar páginas utilizadas y el capítulo)
5. Weber MW, Mulholland EK, Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Trop Med Int Health*. 1998 ;3(4):268-80.
6. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003 ;289(2):179-86.
7. Coronado LC, Vásquez D. Boletín Estadístico del Hospital del Niño 2009. Panama: Hospital del Niño, Investigación DdRM y EDD; 2009 2009.
8. Epidemiología Dd. [Información Base de Datos de Vigilancia Epidemiológica de Infecciones Respiratorias]. In press 2013.
9. Murata Y. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Clin Lab Med*. 2009 ;29(4):725-39.
10. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics*. 2013 ;132(1):26-36.
11. Reeves WC, Dillman L, Quiroz E, et al. Epidemiology of acute respiratory disease at the Pediatric Emergency Room of the Social Security Medical Center in Panama City, Panama. *Bull Pan Am Health Organ*. 1985;19(3):221-34.
12. Díaz VL, Ríos C, Lagrutta F et al Evaluación del Manejo de la Bronquiolitis. *Rev Hosp Niño*. 2004;20(2):98-108.

13. Boivin G, De Serres G, Cote S, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis.* 2003 ;9(6):634-40.
14. Henderson FW, Clyde WA, Jr., Collier AM et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr.* 1979 ;95(2):183-90.
15. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child.* 2010 ;95(1):35-41.
16. Garcia CG, Bhore R, Soriano-Fallas A et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics.* 2010 ;126(6):e1453-60.
17. Jartti T, Korppi M. Rhinovirus-induced bronchiolitis and asthma development. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 ;22(4):350-5.
18. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1995 ;126(2):212-9.
19. Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics.* 2012 ;130(3):e492-500.
20. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis.* 1984 ;129(4):607-13.
21. Yeung CY, Hobbs JR. Serum-gamma-G-globulin levels in normal premature, post-mature, and "small-for-dates" newborn babies. *Lancet.* 1968 ;1(7553):1167-70.
22. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 ;23(9):815-20.
23. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2007 ;357(19):1946-55.
24. Ricart S, Marcos MA, Sarda M et al. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol.* 2013 ;48(5):456-63.

25. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 1982 ;307(7):397-400.
26. Cabelka AK. Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus in young children with congenital heart disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 ;23(1 Suppl):S41-5.
27. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med.* 1986 ;315(2):77-81.
28. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 ;22(2 Suppl):S40-4; discussion S4-5.
29. Madhi SA, Schoub B, Simmank K, Blackburn N, Klugman KP. Increased burden of respiratory viral associated severe lower respiratory tract infections in children infected with human immunodeficiency virus type-1. *J Pediatr.* 2000 ;137(1):78-84.
30. Rodríguez L, Cervantes E, Ortiz R. Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: a public health problem. *Int J Environ Res Public Health.* 2011 ;8(4):1174-205.
31. Fitzgerald P, Leonard H, Pikora TJ, Bourke J, Hammond G. Hospital admissions in children with down syndrome: experience of a population-based cohort followed from birth. *PLoS One.* 2013;8(8):e70401.
32. Zachariah P, Ruttenber M, Simoes EA. Down syndrome and hospitalizations due to respiratory syncytial virus: a population-based study. *J Pediatr.* 2012 ;160(5):827-31 e1.
33. Semple MG, Taylor-Robinson DC, Lane S, Smyth RL. Household tobacco smoke and admission weight predict severe bronchiolitis in infants independent of deprivation: prospective cohort study. *PLoS One.* 2011;6(7):e22425.
34. Karr CJ, Demers PA, Koehoorn MW, Lencar CC, Tamburic L, Brauer M. Influence of ambient air pollutant sources on clinical encounters for infant bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 ;180(10):995-1001.

35. Goetghebuer T, Kwiatkowski D, Thomson A, Hull J. Familial susceptibility to severe respiratory infection in early life. *Pediatr Pulmonol.* 2004 ;38(4):321-8.
36. McConnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child.* 1986 ;140(8):806-12.
37. World Health Organization. Preterm birth. Fact sheet N°363. Updated November 2013. DOI: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en>
38. Henrickson KJ, Hoover S, Kehk KS, Hua W. National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J,* 2004;23:S11–18.
39. McCusker S, Kirlaw M, Kelly L, Fewer S, Kovesi T. Bronchiolitis and Pneumonia Requiring Hospitalization in Young First Nations Children in Northern Ontario, Canada. *Pediatr Infect Dis J.* Post Acceptance: April 18, 2014.
40. Alonso WJ, Bruno J, Laranjeira BJ et al. Comparative Dynamics, Morbidity and Mortality Burden of Pediatric Viral Respiratory Infections in an Equatorial City. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(1): e9–14. doi: 10.1097/INF.0b013e31823883be
41. Tamerius J, et al. Global influenza seasonality: reconciling patterns across temperate and tropical regions. *Environ Health Perspect.* 2011;119:439–445
42. Lee WM, Lemanske Jr. RF, Evans MD et al. Human Rhinovirus Species and Season of Infection Determine Illness Severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(9): 886–891. Published online Nov 1, 2012. doi: 10.1164/rccm.201202-0330OC
43. Welliver RC. Review of Epidemiology and Clinical Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection. *J Pediatr* 2003;143:S112-S117
44. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr* 2003;143:S150–6.

44. Paynter S, Ware RS, Lucero MG et al. Malnutrition: A Risk Factor for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection and Hospitalization. *Pediatr Infect Dis J*: POST ACCEPTANCE, 28 October 2013. doi: 10.1097/INF.0000000000000096
45. Domelles CTL, Piva JP and Marostica PJC. Nutritional Status, Breastfeeding, and Evolution of Infants with Acute Viral Bronchiolitis. *J Health Popul Nutr*. 2007; 25(3): 336–343.
46. Trenholme A, Vogel A, Lennon D et al. Household characteristics of children under 2 years admitted with lower respiratory tract infection in Counties Manukau, South Auckland. *N Z Med J*. 2012 ;125(1367):15-23.

Anexo nº1

Anexo 1: Protocolo DIF-RRE-001 versión n°2, 15 de noviembre de 2013.

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 mayo 2014

Instrumento de Recolección de Datos

Datos Generales

Número de Sujeto: _____ Número de Exp: _____ N°Céd.: _____

Fecha de nacimiento: ___/___/____. Edad en Meses: _____ Fecha actual: ___/___/____.

Procedencia: Provincia: _____ Distrito: _____.

Sexo: M ___ F ___

Historia actual:

Síntomas Signos el día de Ingreso: FC (máxima) ___x' FR (máxima) ___x'

T°(máxima)(°C): ___ SaO2(mínima)(%): ___

Fiebre: ___ Uso de músculos accesorios: ___

Rinorrea: ___ Sibilancias: ___ Roncus: ___

Tos: ___ Crepitantes: ___ Otro: _____

Score de Downes-Wood: _____

Se tomó una radiografía del tórax: sí ___ no ___

Describe hallazgos: _____

Tiene hemograma al ingreso: No ___ Sí ___ Fecha: ___/___/____.

Glob. Blancos (mm3): _____ Neu (%): ___ Lin (%): ___ Bandas (%): ___

Sala de hospitalización: _____; _____; _____ Duración de Hospitalización (días): _____

Por este evento requirió oxígeno: sí ___ no ___ Tiempo en días: _____

Requirió Cuidados Intensivos: Sí ___ no ___ Tiempo en días: _____

Por este evento requirió soporte ventilatorio: sí ___ no ___

¿Cuál? CPAP ___ Convencional ___

Durante la hospitalización se indicó alguna de las siguientes para tratar la bronquiolitis:

<p>Comité de Bioética en Investigación del Hospital del Niño</p> <p>Alta Frecuencia</p> <p>3/10/2013</p> <p>RECIBIDO</p> <p><i>Aracely Rodríguez</i></p>	<p>Comité de Bioética en Investigación del Hospital del Niño</p> <p>Duración de Soporte Ventilatorio</p> <p>1</p> <p>26/11/13</p> <p>ENTREGADO</p>
--	--

Usó de Beta agonistas: sí ___ no ___ Esteroides sistémicos: sí ___ no ___ Hidratación VI: sí ___ no ___

Duración total de la hospitalización (días): _____

Peso(kg): _____ Talla(cm): _____

Historia perinatal:

Edad gestacional al nacer (sem): _____ Peso al nacer (kg): _____

Requirió Oxígeno: sí ___ no ___ Duración (días): _____ Indicación: _____

Requirió ventilación: sí ___ no ___ Duración (días): _____ Indicación: _____

Diagnóstico de Displasia Broncopulmonar: sí ___ no ___ Oxígeno en casa: Sí ___ no ___

Co-morbilidades:

Enfermedad Pulmonar crónica: _____ Debido a: _____

Cardiopatía Congénita: _____ ¿Cuál? _____

Inmunodeficiencia: _____ Primaria: _____ HIV ___ Quimioterapia ___ Corticosteroides sistémicos por más de 14 días: _____

Síndromes Genéticos: _____ ¿Cuál? _____

Enfermedad neuromuscular: _____ ¿Cuál? _____

Antecedentes familiares:

Tabaquismo en el hogar: sí ___ no ___ Antecedente Familiar de Asma: sí ___ no ___

Número de niños < Saños en el hogar: _____ ¿Quién?: Madre ___ Padre ___ Hermano(a) ___

Número de personas en el hogar: _____

Etnia indígena: no ___ sí ___ Cuál? Guna ___ Embera-Wounan ___ Ngäbe-Buglé ___ Naso ___ Bribri ___

Virus detectado por PCR tiempo real:

VRS ___ Adenovirus ___ Influenza A ___ B ___

Parainfluenza 1 ___ 2 ___ 3 ___ Metapneumovirus ___ Rinovirus Humano ___

Anexo N°2


Anexo N°2: Protocolo DIF-RRE-001 versión n°2, 15 de noviembre de 2013


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 mayo de 2014.

Hoja de Tamizaje

Número de Tamizaje	Nombre	Apellidos	Cédula	Registro	Número de sujeto	Enrolado (Si o No)	Fecha Ingreso	Fecha Egreso

Fecha inicio: _____ Fecha Fin: _____

Comité de Ética en Investigación del Hospital del Niño

Lucía Rodríguez

Comité de Ética en Investigación del Hospital del Niño

Página _____ de _____
[Signature]

Anexo N°3

Anexo N°3: Protocolo DIF-RRE-001 versión N°2, 15 de noviembre de 2013

Factores de Riesgo para el desarrollo de Bronquiolitis severa en niños menores de 2 años admitidos al Hospital del Niño, de diciembre de 2013 a mayo 2014 Panamá

Cronograma de Actividades

Realización del Protocolo: 20 Julio 2013 al 10 de septiembre de 2013.

Discusión con Asesores: 10 de septiembre de 2013 al 30 septiembre de 2013.

Sometimiento a Docencia: 2 de octubre de 2013.

Sometimiento a Comité de Bioética: Discutido en Reunión del 7 noviembre 2013.

Sometimiento de respuestas del Comité de Bioética: 15 noviembre 2013.

Inicio de enrolamiento: Diciembre de 2013.

Cierre de enrolamiento: Mayo 2014.

Análisis de Datos y Preparación de Documento Final y Presentación: Mayo-Junio 2014.

Presupuesto

Necesidades del Estudio	Gastos Estimados
Investigador	\$250/hora x 4 horas x 5 dias/semana = \$5000
Costos en Papel	\$ 50
Impresiones	\$ 100
Encuadernación	\$ 50
Asesores	\$375/hora x 4 Asesores x 4 evaluaciones = \$6000
Combustible	\$ 250

Comité de Bioética en Investigación del
Hospital del Niño



Comité de Bioética en Investigación del
Hospital del Niño



[Handwritten signature]

Anexo N°4

Documento de Consentimiento Informado

Título del estudio 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 mayo de 2014

Fecha Protocolo Original	2 de octubre de 2013
Patrocinador	Autofinanciado
Investigador Principal	Dr Raul Esquivel Suman –Residente de Infectología Pediatría Hospital del Niño Ciudad de Panamá República de Panamá
Comite de Asesores	Asesores Clínicos Dra Dora Estrepeaut (Hospital del Niño, Panamá) Dra Elizabeth Castaño (Hospital del Niño, Panamá) Dra Claude de Lopez (Hospital del Niño, Panamá) Asesores Metodológicos Dr Xavier Saez-Llorens (Hospital del Niño, Panamá)
Sito de Estudio	• Hospital del Niño - Ciudad de Panamá
Datos de Contacto	• Dr Raul Esquivel Suman o Telefono 512-9808 ext 174 (horario 7am-3pm) o Celular 66185716
Fecha de Consentimiento Informado Versión Original	2 de octubre de 2013
Fecha de Cierre de enrolamiento	Mayo de 2014

Introduccion

La bronquiolitis es una enfermedad infecciosa usualmente causada por virus (microbios que no son afectados por los antibioticos comunes) que afecta las vías respiratorias mas pequeñas del pulmon, y que ocurre primordialmente a lactantes menores de 2 años(as) El agente causal mas importante es el virus respiratorio sincitial, sin embargo otros virus tambien pueden causar esta enfermedad, entre ellos Rinovirus, Influenza A y B, Paramfluenza 1, 2 y 3, Adenovirus, Metapneumovirus La enfermedad se presenta subitamente con o sin fiebre, congestión nasal, tos, y posteriormente al cabo de unos dias, dificultad para respirar y ruidos respiratorios La mayoría de las veces es leve, pero en ocasiones puede presentarse como una enfermedad moderada a severa que puede requerir hospitalización e inclusive ingreso a Unidades de Cuidado Intensivo Pediatrico

Antecedente/Propósito

Invitamos a su hijo(a) a participar en un estudio de investigación epidemiológico Este estudio pretenda identificar los factores que contribuyen a desarrollar enfermedad severa en los niños (as) hospitalizados con bronquiolitis Nuestro interes es identificar estos factores en nuestra población, para utilizar esta información para mejorar la atención de los niños (as) con esta enfermedad Además, este estudio nos permitira tener una información mas actualizada sobre bronquiolitis que nos permitira proponer posibles nuevas estrategias de prevención o mejorar las que ya tenemos

¿Quién realiza este estudio sobre la bronquiolitis?


Este estudio es de tipo epidemiológico y se realiza como parte de la formación profesional del investigador principal Es la tesis de graduación que se requiere como requisito para optar por el título de Doctorado en Ciencias Medicas con Especialización en Infectología Pediatrica Esta siendo supervisado por los asesores clínicos y metodológicos descritos arriba

¿Qué involucra su participación en este estudio?

Comité de Bioética en Investigación del
Hospital del Niño


 3/10/2013 *Ana Rodriguez*
 RECIBIDO

Comité de Bioética en Inves. del
Hospital del Niño


 26/11/13
 ENTREGADO

nuevas intervenciones que nos permitan mejorar la atención de estos niños y optimizar estrategias de prevención. No existe garantía que su hijo(a) se beneficiará directamente al participar en este estudio. Pero la información, será útil para la niñez panameña en general.

Reintegro por participación

No recibirá remuneración económica por su tiempo ni el de su hijo(a) o por sus gastos mientras su hijo(a) esté en el estudio. No se esperan eventos adversos relacionados con la participación de su hijo (a) en el estudio.

Alternativas/Rechazo

Usted puede elegir no tomar parte en este estudio. Negarse a participar o a responder preguntas en este estudio no afectará el servicio que usted recibirá aquí o en cualquier otro lugar.

Protección de Confidencialidad

Los nombres de los pacientes, sus hermanos o sus familiares no aparecerán en los resultados del estudio. Este estudio probablemente será publicado en una revista de interés médico sin mencionar las identificaciones de los participantes.

Para propósitos de este estudio, se le asignará a su hijo(a) un número único de estudio. Únicamente, los investigadores del sitio en donde su hijo(a) es inscrito en el estudio, sabrán quiénes son usted y su hijo(a) y qué número de estudio le pertenece a su hijo(a).

Solamente el investigador del estudio podrá leer los registros que lleven su nombre. Los reportes de este estudio no lo identificarán a usted ni a su hijo(a) por el nombre. No se le dará ningún dato recolectado sobre usted o su hijo(a) a empleadores, aseguradoras, o terceras partes que no estén directamente involucradas en el estudio.

Participación Voluntaria/Retiro

Su participación es voluntaria. Si usted no toma parte en el estudio, no afectará el derecho que tiene su hijo(a) de recibir cuidados médicos u otros servicios. No está renunciando a ningún derecho legal al tomar parte en el estudio. Si participa en este estudio, puede elegir detener su participación en cualquier momento sin renunciar a ningún derecho.

La participación de su hijo en el estudio también puede ser suspendida por cualquier miembro del estudio sin que usted esté de acuerdo.

Preguntas y contactos:

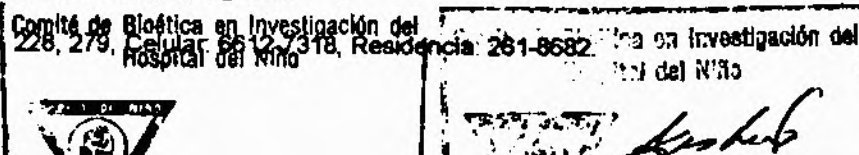
El investigador encargado del estudio estará disponible para responder cualquier pregunta que surja en cualquier momento, en relación con la investigación.

Los números de teléfono para llamar al médico del estudio son:

Dr. Raúl Esquivel Suman: Hospital del Niño/Ciudad de Panamá 512-9808 Ext. 174.
Celular: 8185716.

Este formulario de consentimiento voluntario y este estudio han sido aprobados por el Comité de Bioética en Investigación del Hospital del Niño. Los Comités de Bioética son un grupo de personas responsables de que el estudio se realice en forma ética (se cumplan las medidas de seguridad y se proteja el bienestar y la confidencialidad de la información de los participantes). Para cualquier pregunta acerca de los derechos de su hijo/hija como sujeto de una investigación o la ética del estudio, comuníquese con:

Dr. Luis Coronado
Presidente del Comité de Bioética en Investigación
Hospital del Niño
Teléfonos: 512-9801 ext. 228, 279, Celular: 66127318, Residencia: 261-8682



nuevas intervenciones que nos permitan mejorar la atención de estos niños y optimizar estrategias de prevención. No existe garantía que su hijo(a) se beneficiará directamente al participar en este estudio. Pero la información, será útil para la niñez panameña en general.

Reintegro por participación

No recibirá remuneración económica por su tiempo ni el de su hijo(a) o por sus gastos mientras su hijo(a) esté en el estudio. No se esperan eventos adversos relacionados con la participación de su hijo (a) en el estudio.

Alternativas/Rechazo

Usted puede elegir no tomar parte en este estudio. Negarse a participar o a responder preguntas en este estudio no afectará el servicio que usted recibirá aquí o en cualquier otro lugar.

Protección de Confidencialidad

Los nombres de los pacientes, sus hermanos o sus familiares no aparecerán en los resultados del estudio. Este estudio probablemente será publicado en una revista de interés médico sin mencionar las identificaciones de los participantes.

Para propósitos de este estudio, se le asignará a su hijo(a) un número único de estudio. Únicamente, los investigadores del sitio en donde su hijo(a) es inscrito en el estudio, sabrán quiénes son usted y su hijo(a) y qué número de estudio le pertenece a su hijo(a).

Solamente el investigador del estudio podrá leer los registros que lleven su nombre. Los reportes de este estudio no lo identificarán a usted ni a su hijo(a) por el nombre. No se le dará ningún dato recolectado sobre usted o su hijo(a) a empleadores, aseguradoras, o terceras partes que no estén directamente involucradas en el estudio.

Participación Voluntaria/Retiro

Su participación es voluntaria. Si usted no toma parte en el estudio, no afectará el derecho que tiene su hijo(a) de recibir cuidados médicos u otros servicios. No está renunciando a ningún derecho legal al tomar parte en el estudio. Si participa en este estudio, puede elegir detener su participación en cualquier momento sin renunciar a ningún derecho.

La participación de su hijo en el estudio también puede ser suspendida por cualquier miembro del estudio sin que usted esté de acuerdo.

Preguntas y contactos:

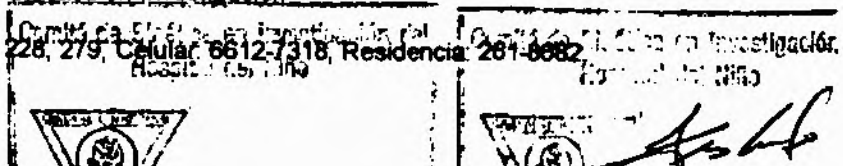
El investigador encargado del estudio estará disponible para responder cualquier pregunta que surja en cualquier momento, en relación con la investigación.

Los números de teléfono para llamar al médico del estudio son:

Dr. Raúl Esquivel Suman: Hospital del Niño/Ciudad de Panamá 512-9808 Ext. 174.
Celular: 6185716.

Este formulario de consentimiento voluntario y este estudio han sido aprobados por el Comité de Bioética en Investigación del Hospital del Niño. Los Comités de Bioética son un grupo de personas responsables de que el estudio se realice en forma ética (se cumplan las medidas de seguridad y se proteja el bienestar y la confidencialidad de la información de los participantes). Para cualquier pregunta acerca de los derechos de su hijo/hija como sujeto de una investigación o la ética del estudio, comuníquese con:

Dr. Luis Coronado
Presidente del Comité de Bioética en Investigación
Hospital del Niño
Teléfonos: 512-9801 ext. 228, 279, Celular: 6612-7318, Residencia: 261-8882



No firme este formulario a menos que haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y éstas hayan sido respondidas. Si decide participar en el estudio, usted recibirá una copia de este formulario firmada y con fecha.

Declaración de Consentimiento:

He leído la información de este formulario o alguien más me lo ha leído. Se me dio la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas sobre el estudio fueron respondidas. Entiendo el propósito de este estudio y entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria. Si decido que mi hijo(a) no participe en el estudio, el (ella) no será castigado(a). Sabiendo todo esto, concedo mi participación y la de mi hijo(a), _____ en este estudio. Concedo el uso de la información médica de mi hijo(a) para usos de este estudio. También concedo la realización de pruebas a las muestras tomadas de mi hijo(a) para patógenos respiratorios (gérmenes). Doy mi consentimiento para fotocopiar la información registrada en la historia clínica de la hospitalización de mi hijo(a) estudiado y/o representado correspondiente a este estudio.

Al firmar este formulario de consentimiento, no estoy renunciando a ninguno de mis derechos legales, a los cuales tendría derecho en otro caso como sujeto en un estudio.

Nombre del Paciente _____

_____ Nombre del padre, madre o representante legal (Letra imprenta)	_____ Firma	_____ Fecha
--	----------------	----------------

Relación con el paciente

_____ Nombre del Testigo (letra imprenta) Hora	_____ Firma	_____ Fecha
--	----------------	----------------

_____ Nombre de la persona que obtiene el consentimiento (letra imprenta)	_____ Firma	_____ Fecha
---	----------------	----------------

* El testigo sólo se requiere si el sujeto/el representante legal aceptable del sujeto, no puede leer.

UNIVERSIDAD DE PANAMA
BIBLIOTECA DE MEDICINA

