



Desenlaces según la caracterización fenotípica en lactantes con bronquiolitis aguda en la  
Clínica Infantil Colsubsidio en el 2019

Autores:

Diana María Abella Morales

Juan David Bustos Sánchez

Trabajo presentado como requisito para optar por el

título de Pediatra

Bogotá - Colombia

2022

Desenlaces según la caracterización fenotípica en lactantes con bronquiolitis aguda en la  
Clínica Infantil Colsubsidio en el 2019

Autores:

Diana María Abella Morales

Juan David Bustos Sánchez

Tutores

Dr. Juan David Albarracín Bohórquez – Pediatra

Nicolás Molano González Msc. – Biólogo y Estadístico

Facultad de Medicina

Programa Pediatría

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2022

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Desenlaces según la caracterización fenotípica en lactantes con bronquiolitis aguda en la Clínica Infantil Colsubsidio en el 2019

Instituciones participantes: Universidad del Rosario, escuela de medicina y ciencias de la salud, facultad de ciencias naturales y matemáticas. Clínica Infantil Colsubsidio.

Tipo de investigación: Observacional descriptivo retrospectivo con componente analítico

Investigadores principales: Diana María Abella Morales y Juan David Bustos Sánchez.

Investigadores asociados: Sarah Maysoon Naman Medina.

Asesor clínico o temático: Juan David Albarracín Bohórquez MD.

Asesor metodológico: Nicolás Molano González Msc.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## Contenido

<b>1. Introducción</b>	<b>6</b>
<i>1.1. Planteamiento del problema</i>	<b>6</b>
<i>1.2. Justificación</i>	<b>7</b>
<b>2. Marco teórico</b>	<b>7</b>
<b>3. Pregunta de investigación</b>	<b>16</b>
<b>4. Objetivos</b>	<b>16</b>
<i>4.1. Objetivo general</i>	<b>16</b>
<i>4.2. Objetivos específicos</i>	<b>16</b>
<b>5. Metodología</b>	<b>16</b>
<i>5.1. Tipo y diseño de estudio:</i>	<b>16</b>
<i>5.2. Población</i>	<b>17</b>
<i>5.3. Tamaño de muestra</i>	<b>17</b>
<i>5.3.1. Criterios de inclusión</i>	<b>17</b>
<i>5.3.2. Criterios de exclusión</i>	<b>17</b>
<i>5.4. Variables</i>	<b>17</b>
<i>5.5. Recolección de datos</i>	<b>22</b>
<i>5.6. Alcances y límites de la investigación</i>	<b>22</b>
<i>5.7. Hipótesis</i>	<b>23</b>
<i>5.7.1. Hipótesis nula</i>	<b>23</b>
<i>5.7.2. Hipótesis alterna</i>	<b>23</b>
<i>5.8. Plan de análisis</i>	<b>23</b>
<b>6. Aspectos éticos</b>	<b>23</b>
<b>7. Administración del proyecto</b>	<b>25</b>
<i>7.1. Cronograma</i>	<b>25</b>
<i>7.2. Presupuesto</i>	<b>26</b>
<b>8. Resultados</b>	<b>27</b>
<b>9. Discusión</b>	<b>35</b>
<b>10. Conclusión</b>	<b>37</b>
<b>11. Referencias</b>	<b>37</b>
<b>12. Anexos</b>	<b>43</b>

## Resumen

**Introducción:** La bronquiolitis aguda es una enfermedad altamente prevalente de origen infeccioso que afecta a los menores de 2 años (2). Las recomendaciones para la intervención de los pacientes con bronquiolitis se ha limitado al manejo de soporte (2, 3, 8). Sin embargo, en el 2016 se establecieron fenotipos para poder categorizar a los pacientes para plantear terapias más dirigidas (8, 34, 35). El objetivo del presente estudio es describir la clasificación fenotípica de los pacientes con bronquiolitis en la Clínica Infantil Colsubsidio en el 2019 y evaluar las diferentes intervenciones que les fueron realizadas.

**Métodos:** Se planteó un estudio observacional descriptivo retrospectivo, en el que se incluyeron 1176 pacientes menores de 2 años con diagnóstico de bronquiolitis. A partir de la revisión de historias clínicas se realizó la clasificación fenotípica, se registró la intervención realizada y el desenlace.

**Resultados:** Se identificó una edad media de presentación de la bronquiolitis de 4 meses, con predominio del género masculino. El principal agente etiológico fue el virus sincitial respiratorio (VSR). El fenotipo B fue el más prevalente con un 45.5%. Los fenotipos A y C fueron más asociados con uso de broncodilatadores, en tanto que el fenotipo C, tenía mayor severidad.

**Conclusión:** Teniendo en cuenta la clasificación fenotípica de la bronquiolitis, se pueden plantear diferentes intervenciones en los pacientes con bronquiolitis aguda que pudieran repercutir de manera favorable en su desenlace. Sin embargo, en la actualidad establecer los fenotipos en una población carece de criterios clínicos claros que permitan una distinción adecuada.

## **1. Introducción**

### *1.1. Planteamiento del problema*

La bronquiolitis se define como un proceso inflamatorio de etiología infecciosa que afecta los bronquiolos terminales, característicamente puede afectar tanto neonatos como lactantes menores en quienes dada su configuración anatómica puede tener un amplio espectro de severidad (1). Tiene una alta prevalencia llegando a afectar entre el 11-12% y junto con la neumonía hace parte del espectro de las infecciones respiratorias agudas (IRA) de vías respiratorias inferiores. Este espectro de enfermedad corresponde a la primera causa prevenible de mortalidad en menores de 5 años (6). Existe poco consenso respecto a la definición y el manejo de la bronquiolitis a pesar de ser una enfermedad altamente prevalente. De acuerdo a la Academia Americana de Pediatría (AAP) en la definición se deben incluir niños de hasta 2 años (2), sin embargo, la mayoría de los autores fuera de los Estados Unidos considera que se debe restringir a los menores de 1 año (1). Adicionalmente, las guías internacionales plantean para el tratamiento, únicamente intervenciones que conlleven a mantener un adecuado de hidratación y oxigenación, desestimando el uso de otras terapias tales como inhaladores, micronebulizaciones, terapia con corticoides o antibióticos (2).

A pesar de esta perspectiva, basada en la evidencia, el uso de terapias diferentes a la reanimación hídrica y la oxigenoterapia, tales como broncodilatadores, solución salina hipertónica, adrenalina y corticoides, principalmente, se ha extendido a lo largo de los servicios de atención pediátrica, a pesar de tener una evidencia controversial (3,4).

Teniendo en cuenta lo anterior se ha planteado, que la diferencia en la respuesta a los tratamientos establecidos para la bronquiolitis aguda varía de acuerdo a una serie de características clínicas del paciente tales como: la edad de presentación, el tipo de microorganismo identificado, el antecedente familiar de atopia, los síntomas intercríticos del paciente y la forma de presentación de la enfermedad. Llegando a establecer que la bronquiolitis no es una entidad homogénea en la que se puede tratar a los pacientes de la

misma forma (4,5). Lo anterior repercutiría en el pronóstico y los desenlaces clínicos, así como podría predecir la respuesta a diferentes tipos de tratamiento (1). Para este fin fueron planteados 4 fenotipos de la enfermedad donde podrían establecerse terapias más dirigidas con el fin de disminuir las complicaciones, el tiempo de estancia hospitalaria, el requerimiento de ventilación mecánica y finalmente la mortalidad global de la enfermedad (1,5).

## *1.2. Justificación*

La bronquiolitis aguda es una enfermedad altamente prevalente y corresponde a una importante causa de mortalidad en menores de 5 años (6). Teniendo en cuenta que, dentro de los objetivos del milenio se plantea la disminución de la mortalidad infantil, la búsqueda de terapias efectivas para el manejo de las patologías respiratorias en la infancia es necesario para ese lograr ese fin (6) . En Colombia, de acuerdo con datos del Ministerio de Salud la tasa de mortalidad por IRA en menores de 5 años corresponde a 19.12/100.000 habitantes, reflejando una disminución significativa en los últimos años gracias a diferentes intervenciones en salud pública tales como: vacunación y la aplicación de la estrategia AIEPI (6).

Existe poca evidencia en el manejo de la bronquiolitis, las recomendaciones de las diferentes guías de práctica clínica difieren de lo realizado en la práctica clínica diaria (3).

Por lo anterior y teniendo en cuenta la alta carga de la enfermedad, se deben plantear intervenciones dirigidas a la individualización de los pacientes para identificar sus factores de riesgo y así lograr intervenciones más tempranas y efectivas que permitan disminuir la morbimortalidad en este grupo de pacientes (4), así como, unificar las recomendaciones basadas en la evidencia con la práctica clínica (3).

## **2. Marco Teórico**

La bronquiolitis aguda es una patología que afecta la vía aérea inferior y es predominantemente de los niños menores de 2 años. Su etiología es característicamente

viral, siendo el VSR el agente predominante variando entre el 70-90% de los casos de acuerdo con la cohorte evaluada. Sin embargo, existen múltiples agentes infecciosos involucrados en su etiología y dadas sus particularidades moleculares varían respecto a la forma como infectan y favorecen finalmente la inflamación de la vía aérea (8).

### 2.1. *Virus Sincitial Respiratorio*

El VSR es un *Pneumovirus* perteneciente al grupo Paramyxovirus. Es un virus con ARN monocatenario, encapsulado con 2 glicoproteínas, la proteína G que media la unión a las células epiteliales y la proteína F que media la fusión celular y la posterior formación de sincitios que es de donde deriva su nombre. Se conocen al menos 2 subgrupos antigénicos (A y B) cuya diferencia radica en polimorfismos de la proteína G (9).

El periodo de incubación usual del VSR es de 5-7 días, sin embargo, en niños más pequeños puede llegar a ser de hasta 20 días. La circulación del virus usualmente se produce por picos estacionales, estando presente en la época de otoño a inicios de la primavera que es cuando se produce un pico epidemiológico en los países subtropicales.

La infección se produce a partir del contacto con gotas o secreciones infectadas de esta manera afectan la vía aérea superior produciendo característicamente un cuadro catarral, en esta etapa de la infección es fundamental la interacción de la proteína F que permite la integración del virus a la célula y la fusión celular con la formación de los sincitios y finalmente la muerte celular. Posteriormente desciende el compromiso hasta llegar a la vía aérea inferior.

La heterogeneidad clínica que presentan los pacientes y su presentación clásica por pico estacional sigue siendo de causa desconocida. Sin embargo, se han propuesto múltiples teorías tales como: Alteraciones en la respuesta de anticuerpos, formación de complejos antígeno anticuerpo que llevan a la inactivación del complemento y daño excesivo por la liberación de citoquinas. (9)

Por el momento no hay una terapia específica para el tratamiento de la infección por VSR. Se recomienda el manejo de soporte manteniendo un adecuado estado de oxigenación, hidratación y la vía aérea permeable. Existen estudios respecto al uso de ribavirina,

inmunoglobulina G endovenosa y el anticuerpo monoclonal Palivizumab para el tratamiento de la infección, sin embargo, no se ha demostrado superioridad vs. placebo (10,11).

## 2.2. *Adenovirus*

Los adenovirus son una familia de virus de ADN de doble cadena de los cuales se conocen 68 diferentes serotipos que infectan a los humanos tienen estructura icosaédrica con proyecciones que varían de acuerdo con el serotipo. La transmisión del virus puede realizarse por vía respiratoria, fecal-oral, y por contacto con fómites contaminados. Una vez se tiene contacto con el tejido por el cual ingresan el virus se replica y produce necrosis e inflamación. En ocasiones puede generarse viremia la cual afecta el riñón, vejiga, hígado y tejido linfoide. Las manifestaciones clínicas pueden variar según el serotipo, dentro de las más comunes se incluye fiebre, rinitis, faringitis, tos y conjuntivitis (9).

Al igual que el VSR, el adenovirus no cuenta con una terapia específica, sin embargo, se ha evaluado el uso del agente antiviral cidofovir, para el manejo de infecciones diseminadas especialmente en grupos de riesgo con resultados satisfactorios (12,13).

## 2.3. *Influenza*

Los virus de la influenza son miembros del grupo orthomyxovirus, son virus de RNA monocatenario, encapsulados y dentro de sus miembros existen 3 grupos que son infecciosos en humanos, el grupo A, B y C, siendo de mayor importancia y estudios por su papel epidemiológico el A y B, que se han asociado con infecciones más severas respecto al grupo C (9).

La influenza A tiene varios serotipos que varían de acuerdo los polimorfismos que presentan en la hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Los humanos son el reservorio natural del virus y se manifiesta con una enfermedad respiratoria severa, con especial severidad en los grupos poblacionales, ubicados en los extremos de la vida.

La principal vía de transmisión se produce mediante la diseminación de secreciones respiratorias. Usualmente tiene una presentación estacional, siendo más prevalente en los meses más fríos del año.

Una vez ingresa el virus, se multiplica en el epitelio ciliado de las vías respiratorias de las cuales el virus tiene tropismo por ser quienes cuentan con su receptor. Finalmente, dentro de la célula del huésped se produce la liberación de enzimas lisosomales que llevarán a apoptosis con activación del complemento e inflamación localizada, aumenta la secreción en la vía respiratoria y se altera el aclaramiento mucociliar. Luego de la lesión inicial no se recuperará completamente su función tras 2-10 semanas (9).

Al igual que los demás virus respiratorios el tratamiento principal para la infección por influenza es de soporte, así como, evaluar el riesgo de sobreinfección bacteriana. Sin embargo, existen diferentes agentes que pueden ser usados para el manejo de las infecciones por influenza, entre estos se encuentra los inhibidores de la neuraminidasa, característicamente el oseltamivir; inhibidores de la endonucleasa y adamantinas. La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda el tratamiento antiviral en los siguientes escenarios (14,15):

- Cualquier niño hospitalizado presumiblemente por influenza.
- Niños hospitalizados con sospecha o confirmación de influenza quienes tienen enfermedad severa y/o complicada.
- Infección por influenza en cualquier grado de severidad con alto riesgo de complicaciones, sin importar su estado de vacunación.
- Cualquier niño sano con infección por influenza en quien se busque una disminución de los síntomas por parte de su cuidador (particularmente al iniciar el manejo en las primeras 48 horas de iniciado el cuadro clínico).

Finalmente, se recomienda la vacunación contra la influenza en todos los niños mayores de 6 meses anualmente. En nuestro país se incluye la vacunación en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) con un total de 2 dosis la primera administrada a los 6 meses y la segunda a las 4 semanas o a la edad que corresponda (16).

#### 2.4. *Rinovirus*

Comprende más de 100 serotipos que forman parte de la familia picornavirus (9). Son la mayor causa de resfriado común, a pesar de que su papel en infecciones respiratorias bajas se creía no era muy común, se ha demostrado que es muy prevalente como agente etiológico de la bronquiolitis (4). Al igual que para la mayoría de los virus respiratorios el tratamiento es de soporte sin una clara indicación de algún agente antiviral.

#### 2.5. *Diagnóstico de Bronquiolitis*

El diagnóstico es netamente clínico por lo que se realiza mediante la realización de una adecuada anamnesis y examen físico (17). Dentro de la anamnesis puede hacerse presente una noxa de contagio positiva dentro del mismo núcleo familiar o en el círculo social del menor. Adicionalmente, los cuidadores del menor referirán un cuadro clínico de 2-3 días previa a la consulta caracterizada por síntomas respiratorios altos caracterizados por fiebre, tos y rinorrea que comúnmente evolucionan a taquipnea, sibilancias, estertores, y dificultad respiratoria. En niños con ausencia de síntomas virales, presentación severa o recurrencias es importante determinar la presencia de alguno de los diagnósticos diferenciales tales como: neumonía, laringomalacia, cuerpo extraño, reflujo gastroesofágico, falla cardíaca, fibrosis quística, anillos vasculares, fistula traqueoesofágica, masa mediastinal o reacción alérgica. (8).

La realización de estudios diagnósticos no se recomienda de entrada en los niños con bronquiolitis. Las radiografías de tórax se recomiendan en caso de deterioro clínico súbito o signos que sugieran alguna otra etiología. Por lo demás los hallazgos más frecuentes son áreas de hiperinsuflación a las que pueden asociarse atelectasias. Un estudio retrospectivo realizado en 2007 con 265 niños con bronquiolitis evidenció que el uso rutinario de radiografía de tórax permite identificar hallazgos no compatibles con bronquiolitis en solo 2 pacientes, sin embargo, no sugirió cambio en la terapéutica instaurada (18).

La identificación viral mediante realización de hisopado y técnicas de detección de antígenos no se recomienda como herramienta diagnóstica ya que rara vez modifica el manejo instaurado. Sin embargo, puede recomendarse como fin epidemiológico para la

cohortización de los pacientes en los servicios hospitalarios y podría recomendarse en caso de sospecha de influenza para la cual hay terapia antiviral específica (19). Otras técnicas de detección tales como detección viral mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) tiene mejor rendimiento respecto a los métodos de detección de antígenos, sin embargo, no se usa de rutina y podría recomendarse en caso de deterioro clínico súbito de causa no clara (20).

Otras intervenciones tales como la realización de hemograma o cultivos bacterianos no se recomiendan de rutina y deben ser considerados de acuerdo con la evolución clínica del paciente (6).

## 2.6. *Evaluación de Severidad*

Existen múltiples escalas para evaluar severidad en los pacientes con bronquiolitis. Dentro de las más características se encuentra la escala de Tal modificada y la escala de Wood-Downes- Ferres modificada (Tabla 1). Camargo, 2014 (21) validó la utilización de la escala de Tal modificada al ingreso en los pacientes con bronquiolitis aguda, encontrando una adecuada correlación con los hallazgos de la escala de Wood-Downes modificada encontrando una correlación positiva (Pearson: 0.8411).

A pesar de un amplio uso de la escala de Wood-Downes modificada tiene varias limitaciones. Inicialmente se realizó para establecer la severidad del asma, sin embargo, se evidenció una adecuada correlación con mayores puntajes y el requerimiento de UCI entre los niños con bronquiolitis. Un estudio realizado por Rivas-Jueas 2017 que comparó el uso de la escala de Wood-Downes-Ferres y la escala de severidad de bronquiolitis (ESBA) para determinar severidad en bronquiolitis aguda, encontró que ninguna de las escalas era adecuada para la evaluación clínica de los pacientes evaluados en su cohorte, sin embargo, mediante el cambio en el corte del puntaje para severidad en las escalas se encontraban mejores resultados con una mejoría en la sensibilidad y especificidad. A pesar de que no se logró determinar la superioridad de la ESBA vs. Wood-Downes-Ferrés, se encontró que esta última escala tenía una mayor tasa de falsos negativos (22).

Recientemente, la guía distrital para el manejo de la enfermedad respiratoria aguda, favoreció el uso de la escala de Wood-Downes-Ferrés para determinar la severidad de los pacientes con bronquiolitis aguda que llegan a los servicios de urgencias de la ciudad de Bogotá (23).

Cabe resaltar la gran cantidad de escalas que existen para determinar severidad en bronquiolitis incluyendo el PEWS, ESBA, ReSVinet, entre otras, sin embargo, se requieren más estudios de validación y comparación para determinar la más adecuada en nuestro medio (24–26).

## 2.7. *Manejo de la bronquiolitis*

### 2.7.1. *Oxígeno*

El uso de oxígeno suplementario es la terapia fundamental para el manejo de la bronquiolitis. El objetivo es mantener la saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) en al menos 90%. En general se recomienda el uso de dispositivos de bajo flujo tales como la cánula nasal convencional, sin embargo, de acuerdo con la condición clínica del paciente se evalúa el uso de terapias de alto flujo tales como máscara de no reinhalación y la cánula nasal de alto flujo (CNAF). El uso de esta última ha demostrado ser bien tolerada y disminuye el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (17).

La última revisión Cochrane de 2014 respecto al uso de CNAF concluyó que no había suficiente evidencia que soportará la recomendación, sin existir una recomendación en contra de su uso (27). Sin embargo, múltiples ensayos clínicos aleatorizados han soportado su uso, tal como el realizado por Franklin y cols. en el cual se aleatorizaron 1472 pacientes con bronquiolitis aguda que se encontraban fuera de la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrica (UCIP), se comparó entre recibir terapia con oxígeno convencional vs. terapia con cánula de alto flujo. Se concluyó que entre el grupo con CNAF el 12% requirió escalonamiento a terapia invasiva vs. el 23% en la terapia convencional con una diferencia estadísticamente significativa (28).

De igual manera al comparar el uso de CNAF vs. presión respiratoria continua en la vía aérea (CPAP) e Intubación Orotraqueal (IOT), la evidencia faltaba demostrar benefició al compararlo con estas terapias y que puede ser una buena alternativa ante la falla con la

terapia convencional, a pesar de no disminuir la estancia hospitalaria ni el tiempo de requerimiento de oxígeno (29–31).

### 2.7.2. *Hidratación*

Se debe recomendar la lactancia materna a libre demanda al igual que la alimentación frecuente del menor. Sin embargo, en caso de dificultad respiratoria, se debería garantizar una vía de hidratación adicional, por lo cual se puede recomendar el uso de sonda nasogástrica o vía endovenosa para garantizar una adecuada hidratación. Se ha demostrado que ninguna de estas vías es superior a la otra, aunque el uso de sonda nasogástrica tiene mayor tasa de éxito respecto a la vía endovenosa (23,32).

### 2.7.3. *Broncodilatadores*

Tradicionalmente de acuerdo con las recomendaciones de la AAP y la guía de práctica clínica colombiana, así como múltiples guías en la literatura no recomiendan el uso de broncodilatadores en el tratamiento de la bronquiolitis incluso ha sido catalogado como un estándar de buena práctica clínica (6,33). A pesar de lo anterior se ha mantenido su uso en algunos pacientes con bronquiolitis (34).

Recientes estudios han buscado demostrar el beneficio del uso de broncodilatadores en ciertos subgrupos de pacientes (35) Incluso una revisión sistemática realizada por Gadomski et al. en donde se incluyeron 1912 pacientes con bronquiolitis demostró que en pacientes ambulatorios disminuye la severidad mediante el uso de broncodilatadores, sin embargo, no se pudo comprobar su eficacia intrahospitalaria (36).

### 2.7.4. *Epinefrina*

El uso rutinario de epinefrina en pacientes con bronquiolitis no está recomendado (6). Sin embargo, existen algunos estudios que han validado su uso para reducir la admisión hospitalaria cuando se inicia en las primeras 24 horas de la atención (37). De igual manera, un ensayo clínico que evaluó la combinación de epinefrina y corticoides demostró la

reducción en el riesgo de hospitalización al séptimo día de manejo (38). Sin embargo, a la fecha la evidencia es insuficiente para recomendar su uso rutinario.

#### 2.7.5. *Corticoides*

No se asocian como mejoría clínica de la enfermedad por lo que uso rutinario no está recomendado (6). De igual manera se ha demostrado que el uso de dexametasona no es superior a placebo en el tratamiento de la bronquiolitis (39). A pesar de esta perspectiva estudios recientes han demostrado que el uso de prednisona en niños con su primer episodio sibilante secundario a rinovirus y con altas cargas virales (definido como mayor a 7000 copias/mL) se beneficiaban del uso de prednisona disminuyendo el riesgo de recurrencia a los 2 y 12 meses (40). Adicionalmente se ha evaluado la respuesta a dexametasona y salbutamol en niños con eczema o antecedente familiar de asma evidenciando que disminuye el tiempo de egreso hospitalario vs. el grupo control de placebo, sin demostrar una evidencia estadísticamente significativa. En el mismo estudio un total de 5 niños requirieron UCIP en el grupo placebo vs. ninguno en el grupo que recibió el tratamiento (39).

#### 2.7.6. *Solución Salina Hipertónica*

Tras una revisión sistemática en Cochrane en 2013, se ha establecido que el uso de solución salina hipertónica en pacientes hospitalizados con bronquiolitis aguda puede reducir el tiempo de estancia hospitalaria al igual que puede reducir el riesgo de hospitalización cuando se compara con solución salina al 0.9% (41). A pesar de esto los resultados en otros estudios han sido heterogéneos (34).

La guía colombiana para el manejo de la bronquiolitis avala el uso de solución salina hipertónica en niños hospitalizados para disminuir el tiempo de estancia (6).

#### 2.7.7. *Lavado y succión nasal*

La realización de lavado nasal en los niños con bronquiolitis puede ser benéfico y ha demostrado su utilidad y mejoría en la saturación de oxígeno cuando se utiliza solución salina isotónica con diferencia estadísticamente significativa vs. la ausencia de intervención (42). En cuanto a la realización de succión nasal se recomienda la realización de terapia superficial debido a que la succión constante y profunda se ha asociado con mayor tiempo de estancia hospitalaria (17).

## 2.8. *Fenotipos en bronquiolitis*

Debido a la alta heterogeneidad en la presentación clínica, evolución y respuesta al tratamiento en los pacientes con bronquiolitis aguda, se propuso la realización de grupos de pacientes basados en las características clínicas del niño, el agente etiológico y análisis de clases latentes. A partir de esto se propuso la clasificación de los niños con bronquiolitis en 4 grupos (Figura 1). El perfil A se caracterizó por historia de sibilancias y eczema, sibilancias en el servicio de urgencias y la identificación de rinovirus. El perfil B, corresponde a niños con sibilancias en el servicio de urgencias, sin embargo, sin antecedente de eczema o sibilancias previas, este perfil se asoció con mayor identificación de VSR. El perfil C, tiene una evolución más severa con mayor tiempo de estancia hospitalaria y presencia de retracciones costales moderadas a severas, este perfil también se asocia más frecuente a VSR. Finalmente, el perfil D, corresponde a la enfermedad menos severa con menor tiempo de estancia hospitalaria e incluso sin presencia de sibilancias (4,35).

Se ha llegado a la hipótesis que la clasificación fenotípica de la bronquiolitis permite deducir la vía fisiopatológica más comúnmente involucrada en su etiología, de esta manera se podría recomendar el uso de terapias específicas que deriven en una mejoría en el estado clínico. Un estudio realizado por Sanjuan, 2017 en la ciudad de Cartagena evaluó la respuesta al salbutamol asociado con los fenotipos clínicos, y se concluyó que la mayoría de los pacientes que tenían una respuesta favorable al uso de salbutamol podrían corresponder al perfil A (43).

Fisiopatológicamente se han descrito endotipos detrás de cada fenotipo, que condicionan la predisposición para el desarrollo de asma en el futuro, por ejemplo el fenotipo A es el que se presenta en el paciente atópico debido a que es en el cual se ha descrito un mayor conteo de eosinófilos, mayores niveles de catelicidina, mayor proporción de colonización nasal por *Haemophilus* sp y/o *Moraxella* spp y mayor proporción de infección por rinovirus con respecto a los demás fenotipos (1,46).

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los desenlaces clínicos de los lactantes con bronquiolitis aguda según la caracterización fenotípica en la Clínica Infantil Colsubsidio?

### **4. Objetivos**

#### *4.1. Objetivo general*

Describir los desenlaces clínicos según la caracterización fenotípica de los lactantes con bronquiolitis aguda en la Clínica Infantil Colsubsidio en el 2019.

#### *4.2. Objetivos específicos*

1. Describir los fenotipos presentes en los pacientes con bronquiolitis aguda en la Clínica Infantil Colsubsidio en el 2019.
2. Describir las características demográficas de los pacientes con bronquiolitis aguda en la clínica infantil Colsubsidio.
3. Describir la severidad de la enfermedad, mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria y tratamiento realizado durante la estancia hospitalaria de los lactantes con bronquiolitis en la Clínica Infantil Colsubsidio.
4. Describir la severidad de la enfermedad, mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria y tratamiento realizado durante la estancia hospitalaria de los lactantes con bronquiolitis en la Clínica Infantil Colsubsidio para cada uno de los 4 fenotipos de bronquiolitis,

## 5. Metodología

### 5.1. Tipo y diseño de estudio:

Estudio observacional descriptivo retrospectivo con componente analítico

### 5.2. Población

- *Población de referencia:* Individuos menores de 2 años con diagnóstico de bronquiolitis aguda.
- *Población accesible:* Individuos menores de 2 años con diagnóstico de bronquiolitis aguda que recibieron atención médica en la Clínica Infantil Colsubsidio en el año 2019.

### 5.3. Tamaño de muestra

Se realizará a través de muestreo por conveniencia, consecutivo secuencial e incluirá todos los pacientes con diagnóstico de bronquiolitis de acuerdo con los registros RIPS de la Clínica Infantil Colsubsidio durante el año 2019, cuyo estimado por estadísticas institucionales es de 4885 registros. Posteriormente se realizará muestreo aleatorio simple según capacidad del trabajo, seleccionando el 24% sobre el total de la población disponible.

Selección de la muestra: De la población total se obtuvieron los identificadores (Historia clínica), se ingresaron al software estadístico y se realizó un muestreo aleatorio simple de éstos indicadores, obteniendo finalmente un archivo con las historias clínicas incluidas en el estudio.

Aclaremos, que ésta asignación del tamaño de muestra obedece específicamente a la capacidad de trabajo de los autores, única razón por la cual no se estudió el total de la población disponible.

### *Criterios de selección*

#### 5.3.1. Criterios de inclusión

- Consulta por primer episodio sibilante precedido por cuadro gripal de acuerdo con la definición de la estrategia de Atención Integrada en la Primera Infancia (AIEPI).

### 5.3.2. Criterios de exclusión

- Sospecha o confirmación de fibrosis quística.
- Displasia broncopulmonar.
- Malformación anatómica de la vía aérea.
- Cardiopatía congénita.
- Sospecha o confirmación de inmunodeficiencia.

### 5.4. Variables

Tabla 1. Definición de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad	Número de meses de vida del paciente	Cuantitativa	Razón	Meses
Sexo	Condición determinada por la carga genética que diferencia entre femenino, masculino e indeterminado	Cualitativa	Nominal	1. Femenino 2. Masculino 3. Indeterminado
Peso	Fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo.	Cuantitativa	Razón	Kilogramos
Panel viral	Aislamiento virus	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No 3. Negativo 4. No realizado
VSR	Aislamiento en panel viral de VSR	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Influenza A	Aislamiento en panel viral de Influenza A	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No

Influenza B	Aislamiento en panel viral de Influenza B	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Adenovirus	Aislamiento en panel viral de Adenovirus	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Lactancia Materna	Tiempo en meses en el cual recibió lactancia materna exclusiva	Cuantitativa	Razón	Tiempo en meses
Vía del nacimiento	Vía por la cual nace el menor	Cualitativa	Nominal	1. Vaginal 2. Cesárea
Historia familiar de atopia	Antecedente familiar de primer grado de asma, rinitis y/o dermatitis atópica	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No 3. Desconocido
Convivencia con fumadores	Comparte residencia con algún fumador	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No 3. Desconocido
Requerimiento de oxígeno en el periodo neonatal	Requerimiento de suplencia de oxígeno suplementario por menos de <28 días	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Patología respiratoria en el periodo neonatal	Haber cursado con enfermedad de membrana hialina, taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN) y/o aspiración de meconio	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Uso de agonistas B2	Uso de medicamento agonista de los receptores beta 2 adrenérgicos inhalado en algún momento de la hospitalización para el manejo.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No

Corticoide sistémico	Uso de corticoides sistémicos en algún momento de la hospitalización para el manejo.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Adrenalina micronebulizada	Uso de Adrenalina micronebulizada algún momento de la hospitalización para el manejo.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Lavados nasales	Uso de lavados nasales en algún momento de la hospitalización para el manejo.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Uso de líquidos endovenosos	Indicación de uso de líquidos endovenosos para mantener un adecuado estado de hidratación.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Tipo de administración de oxígeno	Cuál fue el máximo sistema de ventilación requerido durante la hospitalización	Cualitativa	Nominal	1. Cánula nasal convencional 2. Dispositivo Venturi 3. Mascara de no reinhalación 4. Cánula Nasal de alto flujo (CNAF) 5. Dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) 6. Ventilación mecánica (VM). 7. Ninguno.
Oseltamivir	Requerimiento de administración de inhibidores de la neuraminidasa durante la hospitalización.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No

Duración de ventilación mecánica invasiva.	Tiempo total en el que requirió soporte con ventilación mecánica invasiva.	Cuantitativa	Razón	Número de días
Hospitalización en piso	El máximo nivel de internación requerido durante su estancia hospitalaria fue hospitalización en piso.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Unidad de Cuidado Intensivo	El máximo nivel de internación requerido durante su estancia hospitalaria fue la Unidad de Cuidado Intensivo.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Unidad de Cuidado intermedio	El máximo nivel de internación requerido durante su estancia hospitalaria fue la Unidad de Cuidado Intermedio.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Tiempo de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido entre el ingreso hospitalario y el cierre de la historia clínica.	Cuantitativa	Razón	Número de días
Estado final	desenlace fatal o no fatal tras la hospitalización	Cualitativa	Nominal	1. Vivo 2. Muerto
Vacunación	Antecedente de vacunación recibida contra el virus de la influenza.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Fenotipo	Clasificación del perfil fenotípico de la bronquiolitis de acuerdo con las características	Cualitativa	Nominal	1. A 2. B 3. C 4. D

	clínicas y antecedentes del paciente.			
Severidad	Gravedad de la bronquiolitis al ingreso hospitalario de acuerdo con la clasificación de Wood-Downes-Ferres modificada.	Cualitativa	Ordinal	1. Leve 2. Moderada 3. Severa

### 5.5. *Recolección de Datos*

Se realizará mediante la revisión de los registros de historias clínicas de la Clínica Infantil Colsubsidio del periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2019, que tengan los siguientes códigos de CIE-10:

- J210 – Bronquiolitis aguda debido a virus sincitial respiratorio.
- J218 – Bronquiolitis aguda debida a otros microorganismos especificados.
- J219 – Bronquiolitis aguda leve.
- J101 – Influenza con otras manifestaciones respiratorias, debido a virus de la influenza identificado.
- J111 – Influenza con otras manifestaciones respiratorias, virus no identificado.
- J22 – Infección aguda no especificada de las vías respiratorias inferiores.
- J960 – Insuficiencia respiratoria aguda.
- J969 – Insuficiencia respiratoria aguda, no especificada.
- J989 – Trastorno respiratorio, no especificado
- B340 – Infección debida a adenovirus sin otra especificación.
- J204 – Bronquitis aguda debido a virus de parainfluenza.

Determinación del fenotipo de bronquiolitis:

Durante la revisión de cada una de las historias clínicas los autores son los encargados de clasificar a cada uno de los pacientes en su respectivo fenotipo teniendo en cuenta las características que definen cada fenotipo de bronquiolitis descritos en la literatura (35).

5.6. *Alcances y límites de la investigación*

- Los resultados no podrán ser extrapolables a la población infantil de otras instituciones hospitalarias de Bogotá.
- El producto de la investigación se presentará en revista indexada y simposios por medio de posters.
- Dentro de las limitaciones técnicas y metodológicas se encuentra la presencia de sesgos de selección e información, dado la probabilidad que los registros de historias clínicas pueden omitir cierta información importante para clasificar al paciente en los diferentes fenotipos.

5.7. *Hipótesis*

No aplica

5.8. *Plan de análisis*

Se realizará la descripción de las variables en función de su naturaleza. Para las variables cualitativas, se utilizarán las frecuencias absolutas y relativas, y para las variables cuantitativas, se reportarán los cuantiles (mínimo, cuantil 25, la mediana, cuantil 75 y el máximo), el promedio y la desviación estándar. Bajo un enfoque descriptivo, se realizarán comparaciones bivariadas mediante pruebas de hipótesis no paramétricas para describir el comportamiento de los fenotipos con las variables de estudio. Se usará la prueba de independencia Chi cuadrado para las variables categóricas y la prueba de e Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas.

## **6. Aspectos éticos**

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 (44).

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (45).

La presente investigación está clasificada dentro de la categoría investigación sin riesgo.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Los integrantes del grupo de investigación que actuarán como autores del producto de investigación serán aquellos individuos que participen en la construcción del protocolo del proyecto de investigación, recopilación de información y asesoría teórica y metodológica del mismo. Para fines del presente estudio los investigadores son: Diana María Abella y Juan David Bustos - Residentes de Pediatría de la Universidad del Rosario (Investigadores principales), Sarah Naman Medina, médica de la Universidad del Rosario (Investigadora asociada), Dr. Juan David Albarracín Bohórquez – Médico Pediatra (Asesor conceptual) y Nicolas Molano (Asesor metodológico).

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

## **7. Administración del proyecto**

### *7.1. Cronograma*

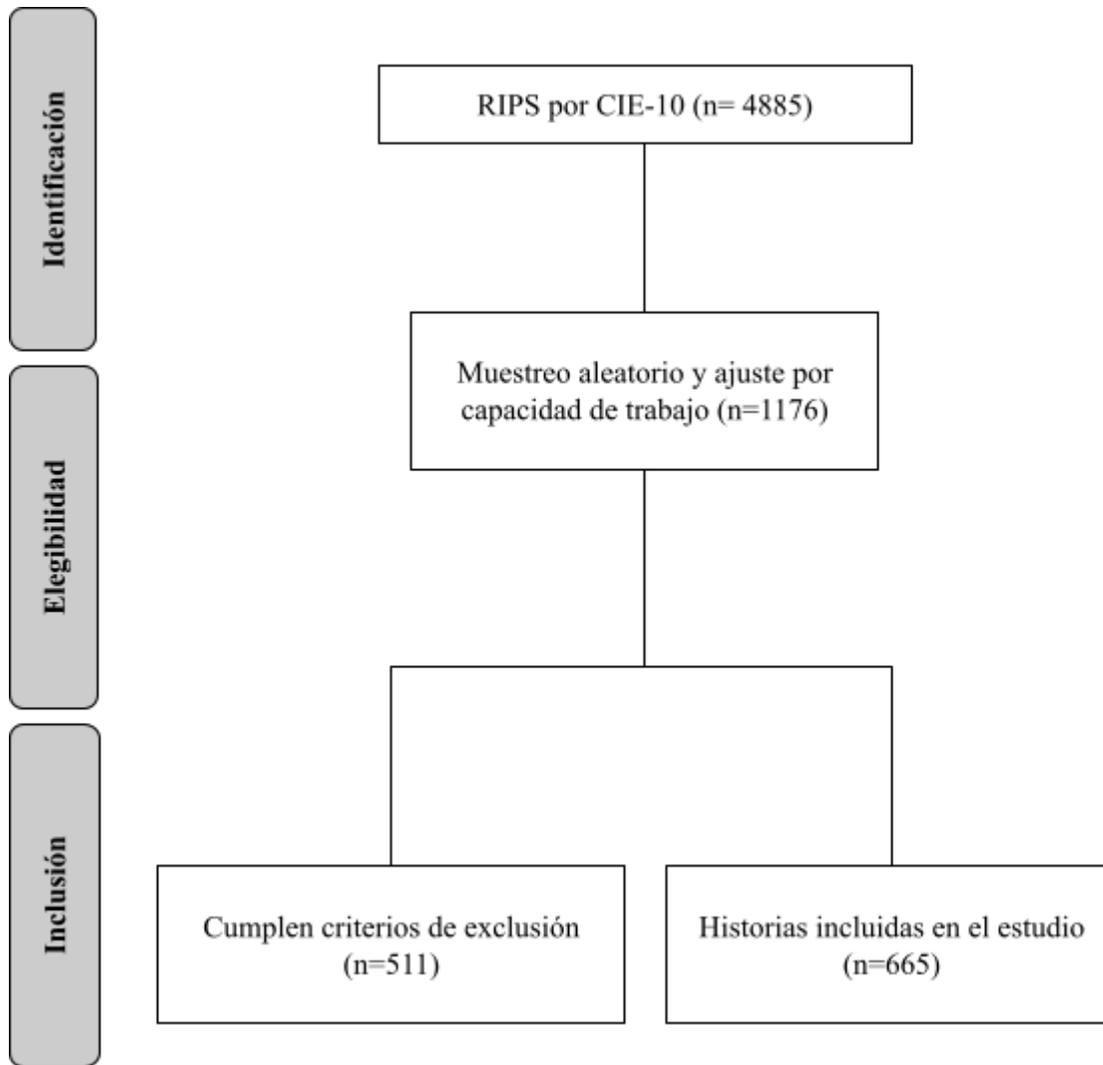




Computadores	# 2	\$1.500.000	\$3.000.000
Servicio técnico	2	\$ 150.000	\$300.000
Memorias USB	2	\$ 30.000	\$.60.000
Modem internet mensual	1 pago mensual	\$ 60.000	\$ 780.000
TOTAL		\$ 1.950.000	\$ 37.420.000

## 8. *Resultados*

Se realizó la revisión de los registros individuales de prestación de servicios de salud (RIPS) de las consultas al servicio de urgencias de la Clínica Infantil Colsubsidio entre el 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre del mismo año. Se incluyeron los registros que cumplían con alguno de los siguientes códigos tomados de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud en su décima revisión (CIE-10), los cuales fueron: J210, J218, J219, J101, J111, J22, J960, J969, J989, B340 y J204. Se obtuvieron un total de 4885 registros, por lo que se hizo muestreo aleatorio simple según capacidad de trabajo ajustado al 24% obteniendo un total de 1176 pacientes, luego de esto, se procedió a la revisión de las historias clínicas y mediante aplicación de criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 665 pacientes que fueron finalmente incluidos en el estudio (Gráfica 1).



Gráfica 1, Fuente: Autores.

Cada una de las historias clínicas fue incluida en una base de datos para la obtención de las variables numéricas a las cuales se les calculó el rango intercuartílico y variables categóricas; a éstas se les evaluó la frecuencia absoluta y su respectivo porcentaje por medio del programa “R” versión 4.1.3. Se describieron las variables en función de la totalidad de los individuos (Tabla 1) y posteriormente en función de los fenotipos de bronquiolitis (Tabla 2), con posterior análisis de los hallazgos.

La media de edad de los pacientes analizados en el estudio (n = 665) fue de 4 meses, con mayor proporción en la población 2-9 meses. Hubo una mayor prevalencia del sexo masculino correspondiente al 56.3% (n = 375). Se tuvieron en cuenta otros factores de

riesgo para la severidad de la bronquiolitis tales como la vía del nacimiento, requerimiento de oxígeno suplementario en el periodo neonatal, antecedentes familiares de atopia y convivencia con fumadores, los porcentajes se encuentran consignados en la tabla 2.

En cuanto al aislamiento viral se realizó panel o Film array respiratorio para la identificación del agente etiológico en el 44.96% de los casos (n = 299), en los que se logró identificación viral, el virus sincitial respiratorio (VSR) fue el agente etiológico más frecuente con el 14.4% de las detecciones.

La microbiota que recibe a través de la lactancia materna y que es un factor protector en esta patología, no fue incluida entre las variables debido a que la mayoría de pacientes del estudio eran menores a 6 meses, por lo tanto, no era posible establecer el tiempo total de lactancia ya que algunos de ellos aún recibían éste aporte nutricional, sin embargo, la microbiota también se adquiere por la vía del parto; en el total de los sujetos del estudio se identificó una mayor proporción de pacientes nacidos por vía vaginal (55.6%).

Respecto al requerimiento de hospitalización, el 72.1% requirió tratamiento en hospitalización general frente a al 19.4% que fueron hospitalizados en los servicios de cuidado crítico (unidad de cuidado intensivo y unidad de cuidado intermedio), finalmente la media del tiempo de hospitalización fue de 4 días (figura 3). Dentro de las intervenciones más frecuentemente realizadas a los pacientes fue el uso de agonistas beta 2 adrenérgicos en el 49.3% de los casos, oxígeno suplementario por cánula nasal en un 74.5% y requirieron ventilación mecánica invasiva tan solo un 5.5%.

La severidad de la bronquiolitis fue medida con la escala de Wood-Downes-Ferres modificada encontrando que la mayoría de los casos correspondió a bronquiolitis leve en el 73.08% de los casos, la mortalidad global en nuestra cohorte fue el 0.3%. Cuando se aplicó la clasificación fenotípica se encontró que el fenotipo B fue el más frecuente con el 45.56% (n = 303) seguido por el C, D y E correspondiendo con el 27.6%, 15.1% y 11.5%, respectivamente.

Al cruzar y evaluar las variables del estudio con los fenotipos no se encontraron diferencias respecto a la edad de presentación de la bronquiolitis, por otro lado, el sexo masculino

continuó siendo el más frecuente en cada uno de los fenotipos así como la vía del nacimiento donde la vía vaginal tuvo mayor prevalencia. Con respecto al antecedente familiar de atopia fue más frecuente en los pacientes del fenotipo A estando presente en el 84.4% de los pacientes con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ). En cuanto al aislamiento viral, el VSR fue el virus más frecuente en todos los fenotipos.

Los fenotipos A y C se caracterizaron por un mayor uso de broncodilatadores con el 68.3% y el 67.5%, respectivamente. Adicionalmente, el fenotipo C tuvo un mayor tiempo de estancia hospitalaria con una media de 11 días, un mayor uso de corticoesteroides y adrenalina (Tabla 3), así como el uso de cánula nasal de alto flujo (CNAF) en el 53.3% y una mayor proporción de ventilación mecánica invasiva con el 34.4% con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ), siendo el 42.5% con compromiso clínico severo y el 38,6% moderado, diferente a los demás fenotipos donde prevaleció el compromiso leve. El fenotipo A fue el segundo en frecuencia en requerir mayor número de días de ventilación mecánica invasiva (4-6 días) y de estancia hospitalaria (3-6 días), representado en la figura 1. No hubo diferencias de mortalidad en los fenotipos analizados ( $p 0.49$ ).

8.1. *Tabla 1.* Descripción de las variables en la cohorte

Variables con respecto al total		
<b>CARACTERÍSTICAS Y ANTECEDENTES DEL PACIENTE</b>		
Peso	6.7	(5,2-8,4)
Edad	4	(2-9)
Sexo F	290	43.61%
Parto V	370	55.64%
Parto C	192	28.87%
Parto Desc	103	15.49%
Atopia SI	83	12.48%
Conv_fumad	28	4.21%
O2_RN SI	56	8.42%
Resp_RN SI	40	6.02%
<b> AISLAMIENTO VIRAL </b>		
P_V si	299	44.96%
VSR si	96	14.43%
Inf_A SI	7	1.86%
Inf_B SI	10	2.65%
Adeno SI	12	3.19%
<b> INTERVENCIONES </b>		
B2_hx SI	328	49.32%
Cortic_hx SI	93	13.99%
Adrena SI	121	18.20%
O2_admon CNAF	83	12.48%
O2_admon CNC	496	74.59%
O2_admon MNR	17	2.56%
O2_admon NING	28	4.21%
O2_admon VENT	4	0.60%
O2_admon VMI	37	5.56%
Oselta SI	15	2.26%
Max_Hx PISO	480	72.18%
Max_Hx UCI	105	15.79%
Max_Hx UCIM	24	3.61%
Max_Hx URG	43	6.47%
VMI_días	7	(4-9)
T_Hx	4	(3-7)
<b> FENOTIPOS </b>		
A	77	11.58%
B	303	45.56%
C	101	15.19%
D	184	27.67%
<b> DESCENLACES </b>		
Sever L	486	73.08%
Sever M	125	18.80%
Sever S	54	8.12%
Final V	663	99.70%
Sever S	54	8.12%

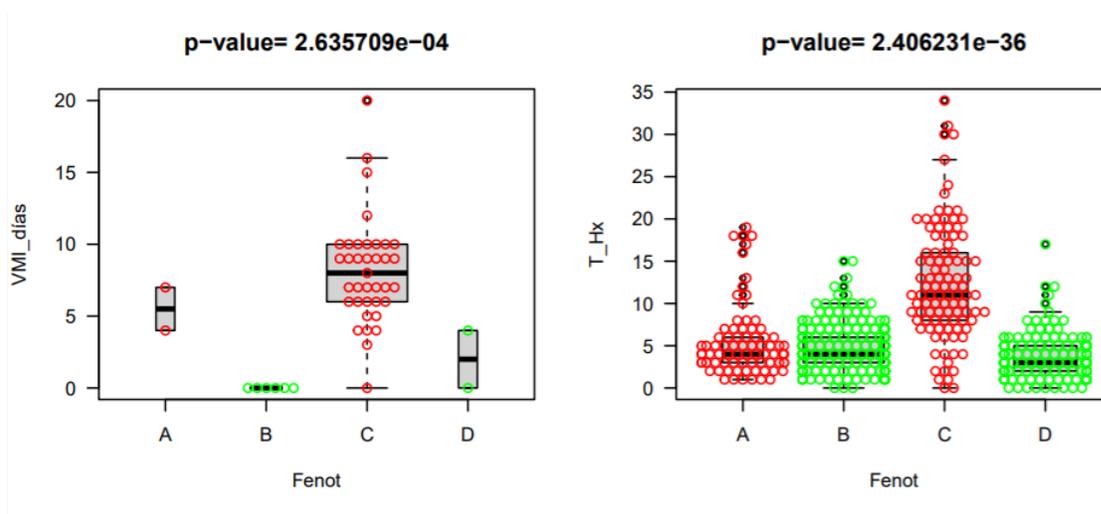
Para las variables numéricas se reportó la mediana y el rango intercuartílico, para las variables categóricas se reportó la frecuencia absoluta y el porcentaje de ésta misma.

8.2. *Tabla 2.* Descripción de las variables con respecto a los fenotipos.

Correlación de variables con fenotipos de bronquiolitis					
	A	B	C	D	p-valor
<b>CARACTERÍSTICAS Y ANTECEDENTES DEL PACIENTE</b>					
Peso	7,6 (5,6-9)	7(5,2-8,4)	6.3(5,2-8)	6,4(5-8,4)	0.0566
Edad	5(2-10)	5 (2-8)	4(1-7)	3,5(1-9)	0.0589
Sexo F	31 (40.26%)	131 (43.23%)	39(38.61%)	89(48.37%)	0.3781
Parto V	50(64.94%)	158(52.15%)	56(55.45%)	106(57.61%)	0.4563
Parto C	20(25.97%)	94(31.02%)	30(29.70%)	48(26.09%)	0.4563
Atopia SI	65(84.42%)	7(2.31%)	8(7.92%)	3(1.63%)	<0.0001
Conv_fumad	5(6.49%)	10(3.30%)	2(1.98%)	11(5.98%)	0.0805
O2_RN SI	4(5.19%)	31(10.23%)	9(8.91%)	12(6.52%)	0.3309
Resp_RN SI	4(5.19%)	22(7.26%)	9(8.91%)	5(2.71%)	0.2331
<b>AISLAMIENTO VIRAL</b>					
P_V SI	33(42.86%)	116 (38.28%)	91(90.10%)	59(32.07%)	<0.0001
VSR SI	10 (25.00%)	31(21.99%)	47(51.09%)	8(7.69%)	<0.0001
Inf_A SI	0	3(2.13%)	4(1.09%)	3(2.88%)	0.6335
Inf_B SI	0	3(2.13%)	4(4.35%)	3(2.88%)	0.5152
Adeno SI	0	4(2.84%)	2(2.17%)	6(5.83%)	0.2618
<b>INTERVENCIONES</b>					
B2_hx SI	52(67.53%)	146(48.18%)	69(68.31%)	61(33.15%)	<0.0001
Cortic_hx SI	7(9.09%)	36(11.88%)	41(40.59%)	9(4.89%)	<0.0001
Adrena SI	13(16.88%)	48(15.84%)	45(44.55%)	15(8.15%)	<0.0001
O2_admon CNAF	8(10.39%)	19(6.27%)	54(53.47%)	2(1.09%)	<0.0001
O2_admon CNC	65(84.42%)	261(86.14%)	6(5.94%)	164(89.13%)	<0.0001
O2_admon MNR	2(2.60%)	13(4.29%)	2(1.98%)	0	<0.0001
O2_admon NING	0	10(3.30%)	1(0.99%)	17(9.24%)	<0.0001
O2_admon VENT	0	0	3(2.97%)	1(0.54%)	<0.0001
O2_admon VMI	2(2.60%)	0	35(34.65%)	0	<0.0001
Oselta SI	0	8(2.64%)	4(3.96%)	3(1.63%)	0.3033
Max_Hx PISO	62(80.52%)	260(85.81%)	9(8,91%)	149(80.98%)	<0.0001
Max_Hx UCI	11(14.29%)	16(5.28%)	74(73.27%)	4(2.17%)	<0.0001
Max_Hx UCIM	0	11(3.63%)	13(12.87%)	0	<0.0001
Max_Hx URG	4(5.19%)	13(4.29%)	4(3.96%)	22(11.96%)	<0.0001
VMI_días	5,5(4,75-6,25)	0	8(6-10)	2(1-3)	0.0002
T_Hx	4(3-6)	4(3-6)	11(8-16)	3(2-5)	<0.0001
<b>DESCENLACES</b>					
Sever L	56(72.73%)	232(73.57%)	19(18.81%)	179(97.28%)	<0.0001
Sever M	16(20.78%)	67(22.11%)	39(38.61%)	3(1.63%)	<0.0001
Sever S	5(6.49%)	4(1.32%)	43(42.57%)	2(1.09%)	<0.0001
Final V	77(100%)	301(99.34%)	101(100%)	184(100%)	0.4943

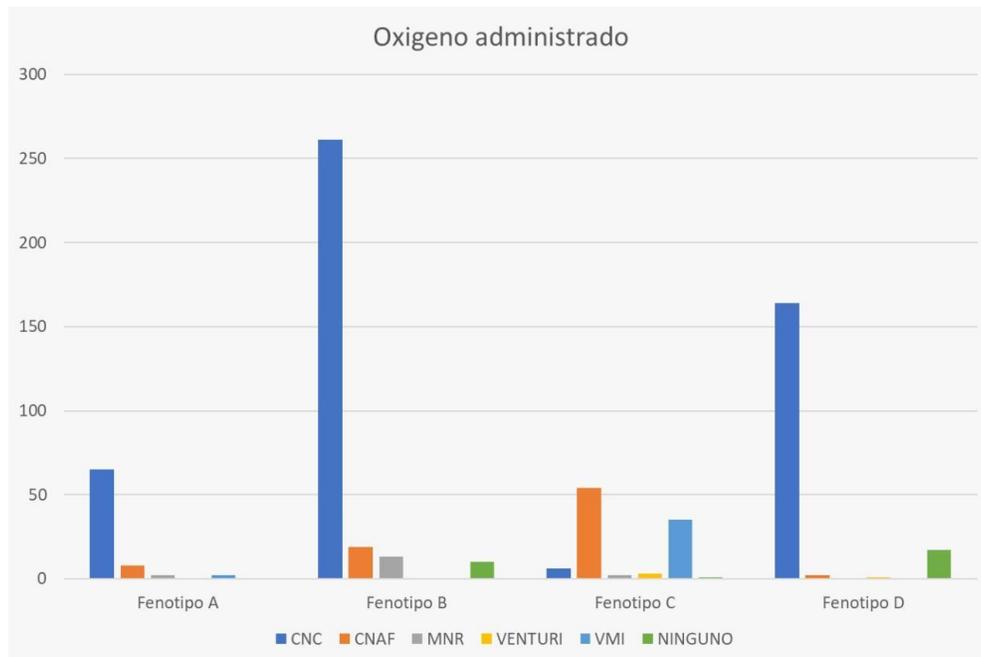
Para las variables numéricas se reportó la mediana y el rango intercuartílico, para las variables categóricas se reportó la frecuencia absoluta y el porcentaje de ésta misma.

8.3. *Figura 1. Box plot de las variables asociadas estadísticamente con el fenotipo*



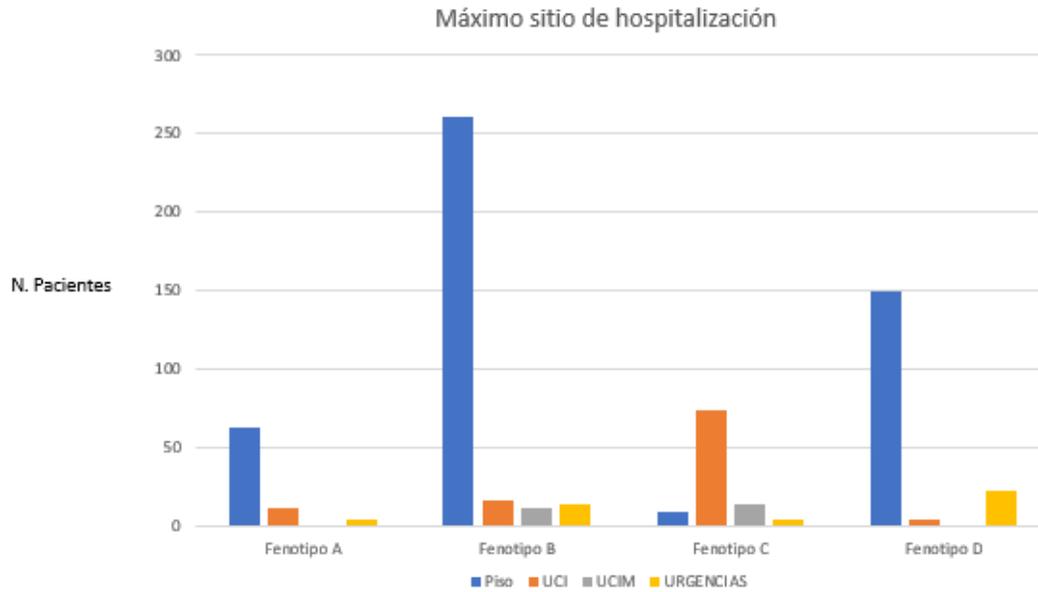
VMI\_días: número total de días de ventilación mecánica invasiva, T\_Hx: Tiempo total en días de hospitalización, Fenot: Fenotipo.

8.4. *Figura 2. Sistema de oxigenación usado según el fenotipo y número de pacientes.*



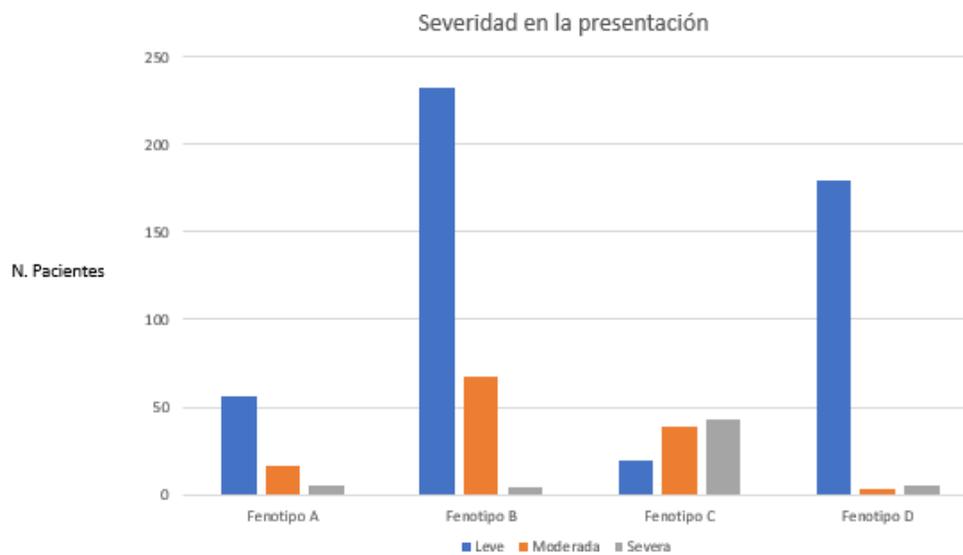
CNC: Cánula nasal convencional, CNAF: Cánula nasal de alto flujo, MNR: Máscara de no reinhalación, VMI: Ventilación mecánica invasiva.

8.5. *Figura 3. Máxima complejidad de hospitalización según el fenotipo y número de pacientes.*



UCI: Unidad de cuidado intensivo, UCIM: unidad de cuidado intermedio.

8.6. *Figura 4. Severidad clínica según el fenotipo y número de pacientes.*



## 9. Discusión

La media de edad encontrada en el estudio (4 meses) es cercana al pico de incidencia descrito en la literatura mundial el cual es de 6 meses (1). Al evaluar dichos hallazgos con cada fenotipo se registró una mayor incidencia de pacientes con menor edad en los clasificados como C y D, y una mayor edad en los pacientes A y B, lo cual también es acorde con lo reportado en la literatura donde se estipula que uno de los principales factores de riesgo de severidad es la edad temprana definida como menor de 3 meses (1,35).

Como se mencionó, la microbiota tiene un rol predominante como factor protector, la cual se obtiene a través de la lactancia materna y la vía del nacimiento; una limitante fue determinar el tiempo total de alimentación con lactancia materna exclusiva dadas las características propias del estudio por lo que no fue posible realizar asociaciones directas con la severidad de la bronquiolitis. Por otro lado, la vía del nacimiento no mostró una relación estadísticamente significativa con los diferentes fenotipos ( $p = 0.45$ ) a diferencia de la literatura mundial (46), esto probablemente explicado por un predominio de severidad leve en el total de la muestra.

En cuanto al uso de beta-2 adrenérgico inhalado, la literatura mundial y colombiana no recomienda su uso de rutina en el paciente con bronquiolitis, sin embargo, en los últimos años soporta su uso en los pacientes con historia de atopia personal y/o familiar como prueba terapéutica y continuar en caso de respuesta favorable (6). Además, con la identificación de endotipos y fenotipos se han descrito otras características que predicen una adecuada respuesta al beta-2 adrenérgico: el aislamiento de rinovirus, el aislamiento del VSR genotipo ON1 y BA, los pacientes con bronquiolitis de aparición durante meses no usuales al pico respiratorio, los mayores a 6 meses de edad, los que debutan con sibilancias a la auscultación y en los que se identifique colonización nasal por *Haemophilus influenzae* (47). Por otro lado, recientemente se han descrito factores que sugieren una pobre respuesta al uso del beta2 inhalado como en la infección por VSR genotipo NA1, tener colonización nasal por *Streptococo pneumoniae* y crépitos a la auscultación (47). Teniendo en cuenta lo anterior y los resultados descritos de nuestro estudio, se puede concluir que el uso de beta2 si bien esta mejor indicado en el fenotipo A, no es exclusivo para éste ya que existen otros

factores que no se tuvieron en cuenta en el presente estudio pero que podrían analizarse en un futuro.

Ahora bien, otra limitante del estudio fue no incluir la detección del rinovirus para evaluar su relación con el fenotipo A, por lo cual la caracterización para este fenotipo fue exclusivamente clínica. Los paneles virales tomados, que evalúan la presencia de VSR, influenza y adenovirus, fueron principalmente en el fenotipo C seguido del A y posteriormente del B, con aislamiento estadísticamente significativo para VSR, lo cual indica que es un factor predisponente de severidad y lo cual es acorde con la descripción original de los fenotipos (35).

En cuanto a los sistemas de oxigenación (Figura 2), cabe resaltar que la cánula nasal de alto flujo se ha estudiado en múltiples patologías que cursan con hipoxemia, principalmente en la bronquiolitis, en el estudio actual fue principalmente utilizada en el fenotipo C con adecuada respuesta, lo cual soporta y apoya el beneficio que se ha descrito en la literatura al reducir el trabajo respiratorio, permitiendo disminuir el riesgo de requerir ventilación mecánica de un 37 a un 7%. (48)

Respecto al uso de adrenalina y los esteroides sistémicos o inhalados que fueron usados en los casos severos, cabe resaltar que la Guía de Práctica Clínica colombiana de 2014 no recomienda su uso (6). Por otro lado, respecto al uso de Oseltamivir (Inhibidor de neuraminidasa) según el Ministerio de Salud colombiano en 2018, su uso está avalado en el menor de 2 años con infección por influenza dado que su edad lo predispone a complicaciones (49), en nuestro estudio se utilizó en el 2.2% de los sujetos de investigación, en su mayoría en el fenotipo B seguido del C, lo cual es cercano a las estadísticas internacionales donde su administración es en el 1% de los pacientes (50).

La descripción original encontró que de los 4 fenotipos el más frecuente fue el fenotipo B (36%), seguido del C (34%), en tercer lugar, el D (17%) y por último el A (13%) (35). En la población estudiada se encontró de forma similar un predominio del fenotipo B aunque en una mayor proporción (45.5%), seguido del fenotipo D, posteriormente el C y nuevamente concordando con la literatura el de menor frecuencia fue el fenotipo A.

Finalmente, se pudo documentar una correlación estadísticamente significativa entre la severidad de dichos fenotipos con los desenlaces de los pacientes como la estancia hospitalaria y el requerimiento de sistemas de ventilación mecánica invasiva o no invasiva con su consecuente estancia en cuidado crítico. Sin embargo, la mortalidad no fue significativa en los fenotipos analizados, su porcentaje total fue del 0.3% lo que es similar con la literatura mundial donde se describe un 0.1% de mortalidad en países desarrollados (51).

## **10. Conclusión**

A partir de los resultados obtenidos, se realizó una descripción de los fenotipos, desenlaces clínicos y característica demográfica según la caracterización fenotípica de los lactantes con bronquiolitis aguda en la Clínica Infantil Colsubsidio durante el 2019. Se encontró que la población descrita era predominantemente del fenotipo B. Adicionalmente se documentó mayor severidad, mayor proporción de infección por VSR y aumento en requerimiento de sistema de oxigenación de alto flujo en pacientes con fenotipo C. por otro lado se documentó mayor uso de beta 2 inhalado en pacientes con fenotipo A, lo cual es acorde a las intervenciones sugeridas por la literatura mundial para la intervención dirigida de acuerdo al fenotipo para así lograr mejores desenlaces en salud, intervenciones aun no descritas en literatura Colombiana, por lo tanto en la actualidad establecer los fenotipos en una población carece de criterios clínicos claros que permitan una distinción adecuada. Teniendo en cuenta lo anterior, se puede establecer que aun es necesario el planteamiento y validación de otros parámetros para definir de forma mas objetiva los fenotipos, además de estudios multicéntricos que reflejen las intervenciones dirigidas a dicha clasificación fenotípica para así entender mejor las necesidades de la población Colombiana y así poder realizar guías de práctica clínica en las que se planten diferentes intervenciones en los pacientes con bronquiolitis aguda que pudieran repercutir de manera favorable en su desenlace ajustadas a las necesidades de cada fenotipo.

## 11. Referencias

1. Hasegawa K, Dumas O, Hartert T V, Camargo CA, Hospital MG, Approaches PH, et al. Advancing our understanding of infant bronchiolitis through phenotyping and endotyping: Clinical and molecular approaches. *Expert Rev Respir Med* 2016 August ; 10(8) 891–899 doi10.1080/1747634820161190647 Adv. 2017;10(8):891–9.
2. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474–502.
3. Ramírez ALO, Macías MER, Leboreiro JI, Zapat IB. Apego a guías clínicas para el manejo de bronquiolitis. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;71(4):227–32.
4. Rodríguez-Martínez CE, Castro-Rodríguez JA, Nino G, Midulla F. The impact of viral bronchiolitis phenotyping: Is it time to consider phenotype-specific responses to individualize pharmacological management? *Paediatr Respir Rev*. 2020;34:53–8.
5. Cunningham S, Nair H, Campbell H. Deciphering clinical phenotypes in acute viral lower respiratory tract infection: Bronchiolitis is not an island. *Thorax*. 2016;71(8):679–80.
6. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años. Colombia; 2014 p. 206.
7. Instituto de Evaluación Tecnológico en Salud. Efectividad de palivizumab para la reducción de riesgo de infección respiratoria por Virus Sincitial Respiratoria (VSR) en el recién nacido prematuro. [Internet]. Bogota; 2017. Available from: <http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin Reportes/Palivizumab.pdf>
8. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: Recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics*. 2010;125(2):342–9.
9. Ahmad N, Drew L, Lagunoff M. Respiratory Viruses. In: Ryan KJ, editor. *Sherri's Clinical Microbiology*. Seventh. Mc Graw Hill Education; 2018. p. 159–86.
10. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1).

11. Sanders SL, Agwan S, Hassan M, van Driel ML, Del Mar CB. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(8).
12. Ganapathi L, Arnold A, Jones S, Patterson A, Graham D, Harper M, et al. Use of cidofovir in pediatric patients with adenovirus infection. *F1000Research*. 2016;5(1):758.
13. Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, et al. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(6):481–6.
14. Coller RJ, Webber S. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2020–2021. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Oct;146(4):e2020024588. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2020-024588>
15. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 Mar 5;68(6):e1–47. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/68/6/e1/5251935>
16. Eugenia C, Guerrero D. Lineamientos para la vacunación contra la influenza estacional - Cepa Sur 2017 [Internet]. Bogota; 2017. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/Lineamientos-vacunacion-influenza-estacional-cepa-sur-2017.pdf>
17. Friedman J, Rieder M, Walton J, Canadian Paediatric Society. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months | Position statements and practice points | Canadian Paediatric Society. *Pediatr Child Heal* [Internet]. 2014;19(9):458–91. Available from: <http://www.cps.ca/en/documents/position/bronchiolitis1>
18. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, et al. Evaluation of the Utility of Radiography in Acute Bronchiolitis. *J Pediatr* [Internet]. 2007

- Apr;150(4):429–33. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347607000078>
19. Piedra PA. Prospective Multicenter Study of Viral Etiology and Hospital Length of Stay in Children With Severe Bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2012 Aug 1;166(8):700. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpediatrics.2011.1669>
  20. Lin CY, Hwang D, Chiu NC, Weng LC, Liu HF, Mu JJ, et al. Increased detection of viruses in children with respiratory tract infection using PCR. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2).
  21. Camargo Crespo CE. Validación de una escala de severidad en bronquiolitis viral aguda en una población de lactantes atendidos en el Hospital de La Misericordia [Internet]. Universidad Nacional de Colombia; 2014. Available from: <http://www.bdigital.unal.edu.co/12343/>
  22. Rivas-Jueas C, Rius Peris JM, García AL, Madramany AA, Peris MG, Álvarez L V., et al. A comparison of two clinical scores for bronchiolitis. A multicentre and prospective study conducted in hospitalised infants. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(1):15–23.
  23. Zamora-Reyes CG, Pedraza LM, Jiménez-Rodríguez KL, Vásquez C, Mojica A, Beltrán M, et al. Guía de Promoción y Atención en Enfermedad Respiratoria Aguda (ERA). Bogota; 2018.
  24. Ramos-Fernández JM, Piñero-Domínguez P, Abollo-López P, Moreno-Pérez D, Cerdón-Martínez AM, Milano-Manso G, et al. Validation study of an acute bronchiolitis severity scale to determine admission to a Paediatric Intensive Care Unit. *An Pediatr*. 2018;89(2):104–10.
  25. Justicia-Grande AJ, Pardo-Seco J, Cebey-López M, Vilanova-Trillo L, Gómez-Carballa A, Rivero-Calle I, et al. Development and validation of a new clinical scale for infants with acute respiratory infection: The resvinet scale. *PLoS One*. 2016;11(6):1–15.
  26. Ramos Fernández JM, Cerdón Martínez A, Galindo Zavala R, Urda Cardona A. Validación de una escala clínica de severidad de la bronquiolitis aguda. *An Pediatr*. 2014;81(1):3–8.

27. Lin J, Zhang Y, Xiong L, Liu S, Gong C, Dai J. High-flow nasal cannula therapy for children with bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2019;104(6):564–76.
28. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J, et al. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1121–31.
29. Milési C, Essouri S, Pouyau R, Liet JM, Afanetti M, Portefaix A, et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med*. 2017;43(2):209–16.
30. Moreel L, Proesmans M. High flow nasal cannula as respiratory support in treating infant bronchiolitis: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179(5):711–8.
31. Roca O, Masclans JR. High-flow nasal cannula oxygen therapy: Innovative strategies for traditional procedures. *Crit Care Med*. 2015;43(3):707–8.
32. Oakley E, Borland M, Neutze J, Acworth J, Krieser D, Dalziel S, et al. Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: A randomised trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2013;1(2):113–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70053-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70053-X)
33. Silver AH, Nazif JM. Bronchiolitis American Academy of Pediatrics. *Pediatr Rev* [Internet]. 2019;568–76. Available from: [file:///C:/Users/intel-PC/Documents/articulo científico/original/art 11.pdf](file:///C:/Users/intel-PC/Documents/articulo%20cientifico/original/art%2011.pdf)
34. Schroeder AR, Mansbach JM. Recent evidence on the management of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):328–33.
35. Dumas O, Mansbach JM, Jartti T, Hasegawa K, Sullivan AF, Piedra PA, et al. A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax* [Internet]. 2016 Aug;71(8):712–8. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2016-208535>
36. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis ( Review ) *Bronchodilators for bronchiolitis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):1–73.
37. Hartling L, Lm B, Vandermeer B, Tjosvold L, Dw J, Ac P, et al. Epinephrine for

bronchiolitis ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6).

38. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and Dexamethasone in Children with Bronchiolitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 May 14;360(20):2079–89. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0900544>
39. Alansari K, Sakran M, Davidson BL, Ibrahim K, Alrefai M, Zakaria I. Oral dexamethasone for bronchiolitis: A randomized trial. *Pediatrics.* 2013;132(4).
40. Jartti T, Nieminen R, Vuorinen T, Lehtinen P, Vahlberg T, Gern J, et al. Short- and long-term efficacy of prednisolone for first acute rhinovirus-induced wheezing episode. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015 Mar;135(3):691-698.e9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674914009002>
41. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(12).
42. Schreiber S, Ronfani L, Ghirardo S, Minen F, Taddio A, Jaber M, et al. Nasal irrigation with saline solution significantly improves oxygen saturation in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2016;105(3):292–6.
43. Sanjuan-Marconi MK. Fenotipos Clínicos de Bronquiolitis Aguda y Respuesta al Salbutamol Inhalado en Lactantes Atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de la Ciudad de Cartagena. Universidad de Cartagena; 2017.
44. WMA. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. WMA. 2014;81(3):14.
45. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Bogotá: Ministerio de Salud; 1993.
46. Dumas O, Hasegawa K, Mansbach JM, Sullivan AF, Piedra PA, Camargo CA. Severe bronchiolitis profiles and risk of recurrent wheeze by age 3 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019 Apr 1;143(4):1371-1379.e7.
47. Rodríguez-Martínez CE, Nino G, Castro-Rodríguez JA, Acuña-Cordero R, Sossa-Briceño MP, Midulla F. For which infants with viral bronchiolitis could it be deemed appropriate to use albuterol, at least on a therapeutic trial basis? *Allergologia*

et Immunopathologia. 2021;49(1):153–8.

48. Kallappa C, Hufton M, Millen G, Ninan TK. Use of high flow nasal cannula oxygen (HFNCO) in infants with bronchiolitis on a paediatric ward: A 3-year experience. Vol. 99, Archives of Disease in Childhood. BMJ Publishing Group; 2014. p. 790–1.
49. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para la prevención, diagnóstico, manejo y control de casos de Influenza. Bogota; 2018.
50. Jamieson B, Jain R, Goldman R. Use of oseltamivir in children. Can Fam Physician [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 Apr 15];55(12):1199–201. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2793223/>
51. Fujiogi M, Goto T, Yasunaga H, Fujishiro J, Mansbach JM, Camargo CA, et al. Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States: 2000-2016. Pediatrics [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Apr 25];144(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31699829/>

## 12. Anexos

### 12.1. Anexo 1: Escala de Wood-Downes-Ferrés

Parámetro	Puntaje			
	0	1	2	3
Sibilancias	No	Al final de la espiración	Durante toda la espiración	Tanto en espiración como inspiración
Músculos Accesorios	No	Subcostal e intercostal inferior	Subcostal + intercostal inferior + supraclavicular + aleteo nasal	Lo anterior + supraesternal
FR <6 meses	<40	41-55	56-70	>70
FR >6 meses	<30	31-45	46-60	>60
Frecuencia Cardíaca	<120	>120		
Entrada de Aire	Buena	Regular simétrica	Muy disminuida simétrica	Tórax silente
Cianosis	No	Si		

Adaptado de (23).

Interpretación: 0-4 leve; 5-8 moderada,  $\geq 9$  severa.

### 12.2. Anexo 2: Fenotipos de Bronquiolitis.

Fenotipo	Características
<b>A</b>	Historia de sibilancias y eczema, infección por Rinovirus
<b>B</b>	Sibilancias sin eczema, infección por Virus Sincitial Respiratorio
<b>C</b>	Estancia hospitalaria prolongada y retracciones moderadas a severas
<b>D</b>	Sin sibilancias, con estancia hospitalaria corta

Adaptado de (4,35).