

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
	Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional	Página 1 de 53

Nombre del investigador principal: José Antonio Castro Cordero
Nombre del tutor(a): NO APLICA
Número de protocolo asignado por el Comité: P-CEC-HM-0011-2025
CEC que aprobó el estudio: CEC Hospital México Fecha de aprobación: 18/03/2025
Fecha de expiración de la recomendación: 17/03/2026
Fecha en que finalizó el estudio: <ul style="list-style-type: none"> • Para estudios con fines académicos, corresponde a la fecha en que la universidad aprueba el trabajo final de graduación NO APLICA • Para otros estudios observacionales, corresponde a la fecha de presentación del RES-II al CEC que aprobó el protocolo de investigación. 21/04/2025

	N° ítem	Recomendación
TÍTULO Y RESUMEN	1	<p>Título del estudio: Infección por Virus Respiratorio Sincitial en Adultos: Perfil Clínico-Epidemiológico, Factores de Riesgo y Modelo Predictivo de Infección Respiratoria Aguda Grave, en pacientes adultos diagnosticados en el Hospital México, en el periodo del año 2022 al año 2024</p> <p>Resumen Diseño del estudio: Estudio observacional retrospectivo de cohorte. Antecedentes y justificación: El Virus Respiratorio Sincitial (VRS) representa una causa importante de enfermedad respiratoria en adultos, particularmente en mayores y con comorbilidades, pero ha sido insuficientemente caracterizado en el contexto costarricense. Objetivo: Caracterizar el perfil clínico-epidemiológico de pacientes adultos con infección por VRS e identificar factores de riesgo asociados con Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG). Metodología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criterios de elegibilidad: Pacientes ≥ 18 años con diagnóstico confirmado de VRS por PCR. • Participantes: 187 pacientes. • Lugar y fecha: Hospital México de la CCSS, Costa Rica (2022-2024). • Recolección de datos: Revisión de registros del sistema de vigilancia epidemiológica. • Análisis estadístico: Análisis descriptivo, bivariado, multivariado mediante regresión logística, y desarrollo de modelo predictivo con validación interna. <p>Resultados principales: Se observó predominio femenino (61.5%) con edad media de 60.9 años. El 83.4% presentó al menos una comorbilidad, siendo hipertensión (47.6%), neumopatía (27.8%) y diabetes (25.7%) las más frecuentes. El 27.8% desarrolló IRAG, con mayor prevalencia en ≥ 80 años (44.4%). Los factores de riesgo independientes para IRAG fueron edad ≥ 80 años (OR:3.86),</p>



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Hospital México
(CEC-HM-CCSS)

Formulario RES-II
Presentación de resultados de Investigación Biomédica
Intervencional / Observacional

Código: RES-II

Versión: 3

Fecha: 20/04/2022

Página 2 de 53

neumopatía (OR:3.52), disnea (OR:4.25), fiebre (OR:2.87), ≥ 3 comorbilidades (OR:2.34) y temperatura $>36.5^{\circ}\text{C}$ (OR:2.15). Se evidenció un patrón estacional con picos en octubre-diciembre.

Conclusiones: La infección por VRS en adultos afecta predominantemente a mayores con comorbilidades múltiples. El modelo predictivo desarrollado (AUC:0.82) permite identificar pacientes con alto riesgo de IRAG que podrían beneficiarse de vigilancia estrecha y tratamiento precoz.

Palabras clave: Virus Respiratorio Sincitial, adultos, factores de riesgo, infección respiratoria aguda grave, comorbilidades, modelo predictivo, estacionalidad.

Abstract

Study design: Retrospective observational cohort study.

Background and rationale: Respiratory Syncytial Virus (RSV) represents a significant cause of respiratory illness in adults, particularly in elderly and those with comorbidities, but has been insufficiently characterized in the Costa Rican context.

Objective: To characterize the clinical-epidemiological profile of adult patients with RSV infection and identify risk factors associated with Severe Acute Respiratory Infection (SARI).

Methodology:

- **Eligibility criteria:** Patients ≥ 18 years with PCR-confirmed RSV diagnosis.
- **Participants:** 187 patients.
- **Setting and date:** Hospital México, CCSS, Costa Rica (2022-2024).
- **Data collection:** Review of epidemiological surveillance system records.
- **Statistical analysis:** Descriptive, bivariate, multivariate analysis using logistic regression, and development of a predictive model with internal validation.

Main results: Female predominance (61.5%) with mean age of 60.9 years was observed. 83.4% had at least one comorbidity, with hypertension (47.6%), pulmonary disease (27.8%), and diabetes (25.7%) being the most frequent. 27.8% developed SARI, with higher prevalence in patients ≥ 80 years (44.4%). Independent risk factors for SARI were age ≥ 80 years (OR:3.86), pulmonary disease (OR:3.52), dyspnea (OR:4.25), fever (OR:2.87), ≥ 3 comorbilidades (OR:2.34), and temperature $>36.5^{\circ}\text{C}$ (OR:2.15). A seasonal pattern with peaks in October-December was evident.

Conclusions: RSV infection in adults predominantly affects elderly with multiple comorbidities. The developed predictive model (AUC:0.82) allows identification of patients at high risk for SARI who could benefit from close monitoring and early treatment.

Keywords: Respiratory Syncytial Virus, adults, risk factors, severe acute respiratory infection, comorbidities, predictive model, seasonality.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 3 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

INTRODUCCIÓN

Antecedentes/Justificación	2	<p>Antecedentes científicos</p> <p>El Virus Respiratorio Sincitial (VRS) ha sido reconocido durante décadas como una causa importante de enfermedad respiratoria en población pediátrica. Sin embargo, la evidencia acumulada en las últimas décadas ha revelado su significativo impacto en adultos, especialmente en personas mayores y aquellas con condiciones médicas subyacentes (1,2).</p> <p>Epidemiología del VRS en adultos</p> <p>La incidencia anual de infección por VRS en adultos oscila entre el 3-10% de la población general. Este porcentaje aumenta en grupos de alto riesgo, alcanzando cifras de 3-7% en adultos mayores de 65 años y 4-10% en personas con comorbilidades (2). Los datos de vigilancia en Estados Unidos durante la temporada 2022-2023 mostraron que el 54.1% de las hospitalizaciones por VRS ocurrieron en personas mayores de 75 años (3).</p> <p>El VRS representa una proporción significativa de infecciones respiratorias graves, siendo responsable del 5-15% de las neumonías adquiridas en la comunidad y del 9-10% de las hospitalizaciones por enfermedades cardiorrespiratorias (2). Diversos estudios han demostrado que aproximadamente el 10-30% de los adultos hospitalizados con VRS desarrollan infección respiratoria aguda grave (IRAG) (10,12).</p> <p>La morbimortalidad asociada al VRS en adultos es considerable. Las tasas de mortalidad en pacientes hospitalizados oscilan entre 4.7% y 11.9% (3,13). Schmidt et al. reportaron que el 3.9% de los pacientes hospitalizados con VRS fallecieron durante su estancia, con un 68.4% de estas muertes directamente atribuidas a complicaciones respiratorias relacionadas con el virus (4).</p> <p>Factores de riesgo identificados</p> <p>La literatura científica ha identificado diversos factores asociados con mayor riesgo de complicaciones por VRS en adultos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad avanzada: Los pacientes mayores de 75 años presentan mayor vulnerabilidad (3). 2. Comorbilidades respiratorias: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa un factor de riesgo significativo (RR 4.2) (5). 3. Comorbilidades cardiovasculares: La insuficiencia cardíaca congestiva aumenta la probabilidad de hospitalización (RR 3.3) (5). 4. Otras condiciones: Diabetes mellitus (6), inmunosupresión (7), enfermedad renal crónica (8) y deterioro cognitivo (OR 2.45) (9) se han asociado con peores desenlaces. 5. Residencia en centros de cuidado: El 17.2% de los casos hospitalizados provienen de instituciones de larga estancia (3).
----------------------------	---	---

Manifestaciones clínicas

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**Comité Ético Científico Hospital México
(CEC-HM-CCSS)**Formulario RES-II**
Presentación de resultados de Investigación Biomédica
Intervencional / Observacional

Código: RES-II

Versión: 3

Fecha: 20/04/2022

Página 4 de 53

En adultos, el VRS presenta un espectro clínico amplio, desde infecciones leves hasta cuadros graves (1). Los síntomas más frecuentemente reportados incluyen tos (73-86%), disnea (38-48%), rinorrea (28-30%), fiebre (24-42%) y odinofagia (15-18%) (10,11). En adultos mayores predominan los síntomas respiratorios bajos, con menor frecuencia de manifestaciones sistémicas (2).

Los factores asociados con la progresión a IRAG incluyen infecciones respiratorias inferiores, enfermedad pulmonar crónica y coinfecciones bacterianas (6). Estudios recientes han identificado como predictores de complicaciones graves la leucocitosis, una relación $SpO_2/FiO_2 < 382$, el uso de anticoagulación oral y el antecedente de tabaquismo (9,11).

Estacionalidad y patrones temporales

El VRS presenta patrones estacionales distintos según la región geográfica. En zonas templadas se observa mayor actividad durante otoño e invierno (16), mientras que en regiones tropicales los patrones son más variables, frecuentemente asociados a temporadas de lluvia o con circulación anual. Se ha documentado un aumento en la detección de casos después de la pandemia de COVID-19, atribuible tanto a mayor vigilancia y mejores métodos diagnósticos como a posibles cambios en los patrones de circulación viral (14).

Diagnóstico

Los avances en técnicas moleculares, particularmente la PCR, han mejorado significativamente la capacidad diagnóstica, superando las limitaciones de métodos tradicionales como el cultivo o la detección de antígenos. Sin embargo, persiste un importante subdiagnóstico debido a la similitud con otras infecciones respiratorias y la limitada sospecha clínica (13).

Opciones terapéuticas y prevención

El manejo del VRS en adultos se centra principalmente en medidas de soporte (oxigenoterapia, hidratación). La ribavirina ha mostrado beneficios potenciales en pacientes inmunodeprimidos, aunque su uso en inmunocompetentes es controvertido (15). Un avance significativo ocurrió en 2023 con la aprobación de vacunas contra el VRS para adultos mayores de 60 años por la FDA y la recomendación del CDC para su implementación (3).

Justificación de la investigación

A pesar de los avances en el conocimiento del VRS en adultos, existen importantes brechas que justifican la realización de esta investigación:

Relevancia clínica y epidemiológica

El VRS ha sido tradicionalmente subestimado como patógeno en adultos, a pesar de su significativa contribución a la morbilidad y mortalidad (2,13). En el Hospital México de Costa Rica, se ha observado un incremento progresivo en el número de casos detectados entre 2022 y 2024, con casi la mitad de los casos (47.6%) reportados en el último año. Este estudio permitirá



visibilizar la importancia del VRS como causa de enfermedad respiratoria grave en adultos en el contexto costarricense. La investigación aprovecha datos ya recolectados en la vigilancia epidemiológica, maximizando el valor de la información existente sin requerir recursos adicionales significativos.

Identificación de poblaciones vulnerables

Los factores de riesgo identificados en estudios internacionales podrían tener relevancia variable en nuestra población. Esta investigación permitirá caracterizar con precisión los grupos más vulnerables en Costa Rica, información fundamental para orientar estrategias preventivas y terapéuticas, incluyendo la potencial implementación de programas de vacunación.

Desarrollo de un modelo predictivo para la toma de decisiones clínicas

El modelo predictivo de IRAG que se propone desarrollar, basado en variables clínicas y epidemiológicas de fácil acceso, permitirá:

1. Estratificación temprana del riesgo, facilitando decisiones sobre la intensidad del manejo clínico.
2. Optimización de recursos hospitalarios, especialmente durante picos estacionales.
3. Reducción de la variabilidad clínica mediante criterios objetivos.

Los modelos predictivos existentes se han desarrollado principalmente en poblaciones europeas y norteamericanas (9,17), limitando su generalización al contexto latinoamericano.

Comprensión de patrones estacionales y tendencias temporales

El análisis temporal proporcionará información crucial sobre los patrones de circulación viral en Costa Rica, permitiendo:

1. Planificación anticipada de recursos hospitalarios.
2. Optimización de estrategias preventivas antes de períodos de mayor circulación.
3. Vigilancia epidemiológica focalizada durante períodos de alta incidencia.

Los datos preliminares del Hospital México sugieren un patrón estacional claro con picos en octubre-diciembre, importante para la planificación sanitaria.

Mejora en el reconocimiento y diagnóstico

El VRS sigue siendo subdiagnosticado en adultos por desconocimiento de sus manifestaciones clínicas específicas (1). La caracterización detallada de síntomas según grupos de edad y comorbilidades aumentará la conciencia sobre la diversidad de presentaciones clínicas, contribuyendo a un diagnóstico más preciso y oportuno.

Impacto en la salud pública

Esta investigación proporcionará información esencial para:

1. Desarrollar guías clínicas adaptadas a la realidad epidemiológica local.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 6 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

2. Fundamentar políticas de vacunación costo-efectivas para grupos de mayor riesgo.
3. Mejorar la vigilancia epidemiológica para capturar más efectivamente los casos en adultos.
4. Fortalecer la capacidad de respuesta ante futuras epidemias de virus respiratorios.

Objetivos	3	<p>Objetivo general: Caracterizar el perfil clínico-epidemiológico de pacientes adultos con infección por virus respiratorio sincitial (VRS) diagnosticados en el Hospital México, en el periodo del año 2022 a año 2024, identificar factores de riesgo asociados con infección respiratoria aguda grave (IRAG) y desarrollar un modelo predictivo para estimar el riesgo de IRAG en esta población.</p> <p>Objetivos específicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Describir las características sociodemográficas, comorbilidades, manifestaciones clínicas y evolución de los pacientes adultos con infección por VRS confirmada por pruebas moleculares. 2. Analizar las diferencias en el perfil clínico-epidemiológico entre adultos mayores (≥ 65 años) y adultos más jóvenes con infección por VRS, con énfasis en comorbilidades, presentación clínica y gravedad de la infección. 3. Determinar los patrones temporales de incidencia de infecciones por VRS en adultos durante el período 2022-2024, incluyendo estacionalidad y tendencias anuales. 4. Identificar factores de riesgo independientes asociados con el desarrollo de IRAG en pacientes adultos con infección por VRS mediante análisis multivariado. 5. Desarrollar y validar un modelo predictivo basado en variables clínicas y epidemiológicas disponibles en la evaluación inicial que permita estimar la probabilidad individual de desarrollar IRAG. 6. Evaluar el rendimiento diagnóstico del modelo predictivo mediante análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y área bajo la curva ROC. 7. Comparar los factores de riesgo identificados en la población estudiada con los reportados en investigaciones previas realizadas en otras regiones geográficas.
-----------	---	--

METODOLOGÍA

Diseño del estudio	4	<p>Se trata de un estudio original, observacional, retrospectivo y analítico que incluye componentes descriptivos y analíticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Observacional: No se realiza intervención sobre los participantes; se analizan datos ya recolectados. • Retrospectivo: Analiza información de pacientes diagnosticados entre 2022 y 2024.
--------------------	---	--

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 7 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

- **Analítico:** Además de describir características, busca identificar factores de riesgo y desarrollar un modelo predictivo.

Contexto	5	<p>Este estudio se desarrolla en el Hospital México, un centro hospitalario de alta complejidad y tercer nivel de atención perteneciente a la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). El Hospital México es uno de los principales centros de referencia nacional, localizado en La Uruca, San José, Costa Rica, y atiende una población adscrita de aproximadamente 1.2 millones de habitantes, principalmente de las provincias de San José, Alajuela y Heredia.</p> <p>El hospital cuenta con una Unidad de Epidemiología que mantiene activa la vigilancia de infecciones respiratorias, incluyendo el Virus Respiratorio Sincitial (VRS), mediante protocolos específicos para la identificación y seguimiento de casos. Esta vigilancia se intensificó después de la pandemia de COVID-19, mejorando los sistemas de detección y registro de virus respiratorios.</p> <p>Período de estudio</p> <p>El estudio abarca un período de tres años, desde enero de 2022 hasta diciembre de 2024, lo que permite observar tendencias temporales y patrones estacionales en la circulación del VRS. Este período es particularmente relevante por corresponder a la etapa post-pandemia de COVID-19, donde se han documentado cambios en los patrones de circulación de diversos virus respiratorios.</p> <p>Identificación y diagnóstico</p> <p>Los pacientes fueron identificados a través del sistema de vigilancia epidemiológica del Hospital México. El diagnóstico confirmatorio de infección por VRS se realizó mediante pruebas moleculares (PCR) procesadas en el Laboratorio Clínico del hospital. Estas pruebas formaron parte del protocolo estándar para pacientes con síntomas respiratorios compatibles, especialmente durante los períodos de mayor circulación viral.</p>
----------	---	---

Participantes	6	<p>Población y muestra</p> <ul style="list-style-type: none"> • Población objetivo: Pacientes adultos con infección por VRS diagnosticados en el Hospital México de la CCSS. • Muestra: Se incluirán todos los casos confirmados durante el período de estudio que cumplan los criterios de elegibilidad, correspondiendo a 187 pacientes. • Estrategia de muestreo: Muestreo no probabilístico que incluye todos los casos disponibles (censo). <p>Criterios de elegibilidad</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes ≥ 18 años de edad • Diagnóstico confirmado de infección por VRS mediante PCR • Pacientes atendidos en el Hospital México entre enero 2022 y diciembre 2024 • Registro completo de variables críticas <p>Criterios de exclusión:</p>
---------------	---	---

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 8 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional /Observacional		

- Pacientes <18 años
- Datos incompletos en variables críticas
- Diagnósticos no confirmados o basados únicamente en criterios clínicos
- Coinfección con otros virus respiratorios
- Casos sin determinación del desenlace (IRAG vs. no IRAG)

Fuente de datos

- Base de datos de la Unidad de Epidemiología del Hospital México para vigilancia de infecciones respiratorias
- Registros clínicos electrónicos de los pacientes incluidos

Variables	7	<p>Variable Dependiente</p> <ul style="list-style-type: none"> • IRAG <p>Variables Independientes</p> <p>Variables Demográficas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fecha de nacimiento • Edad • Sexo • Provincia <p>Variables Temporales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fecha de inicio de síntomas • Fecha de diagnóstico • Semana epidemiológica • Año en que se detectó el caso <p>Comorbilidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumopatía • Hipertensión • Cáncer • DM • Cardiopatía • Obesidad • Inmunosupresión • Neuropatía • Nefropatía • VIH • Embarazo <p>Manifestaciones Clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Odinofagia • Rinorrea • Tos • Disnea • Diarrea
-----------	---	--

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 9 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional /Observacional		

- Náuseas
- Cefalea
- Confusión
- Mialgias
- Artralgias
- Dolor torácico
- Dolor abdominal

Signos Vitales

- Temperatura
- Sat O2

Variable de Control

Consecutivo

Fuentes de datos/ Medidas	8*	Fuente de datos <ul style="list-style-type: none"> • Base de datos de la Unidad de Epidemiología del Hospital México para vigilancia de infecciones respiratorias • Registros clínicos electrónicos de los pacientes incluidos
Sesgo	9	1. Sesgos de selección Sesgo de referencia Problema potencial: Sobrerrepresentación de casos graves por ser el Hospital México un centro de referencia terciario. Medidas adoptadas: <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión de todos los casos diagnosticados en el centro, independientemente de la gravedad • Documentación clara de la proporción de casos con IRAG vs. no IRAG • Análisis descriptivo detallado de la distribución de gravedad • Discusión de este potencial sesgo en las limitaciones del estudio Sesgo de detección Problema potencial: Mayor probabilidad de diagnóstico en pacientes hospitalizados o con presentaciones típicas. Medidas adoptadas: <ul style="list-style-type: none"> • Incorporación de todos los casos diagnosticados mediante PCR, independientemente del contexto (ambulatorio u hospitalario) • Análisis de tendencias temporales considerando posibles cambios en las prácticas diagnósticas • Documentación detallada de la distribución de síntomas para identificar posibles patrones atípicos subrepresentados 2. Sesgos de información Sesgo de memoria Problema potencial: Imprecisión en el reporte de la fecha de inicio de síntomas y manifestaciones clínicas. Medidas adoptadas: <ul style="list-style-type: none"> • Triangulación de información entre múltiples fuentes (ficha epidemiológica, nota de ingreso, historial médico)

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 10 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

- Análisis de sensibilidad para las variables más susceptibles a este sesgo

Sesgo de clasificación diagnóstica

Problema potencial: Variabilidad en la identificación y registro de comorbilidades y síntomas.

Medidas adoptadas:

- Definición operacional precisa para cada variable clínica
- Aplicación de criterios diagnósticos estandarizados para IRAG
- Verificación cruzada entre diferentes secciones del expediente para comorbilidades

3. Sesgos de confusión

Confusión por edad

Problema potencial: La edad puede confundir la relación entre comorbilidades y desarrollo de IRAG.

Medidas adoptadas:

- Estratificación por grupos etarios en análisis descriptivo
- Ajuste por edad en modelos multivariados
- Evaluación de interacciones entre edad y comorbilidades
- Comparación sistemática entre adultos mayores y más jóvenes

Confusión por temporada

Problema potencial: Los patrones estacionales de otros virus podrían influir en la presentación y gravedad.

Medidas adoptadas:

- Exclusión de casos con coinfección documentada
- Análisis estratificado por año y temporada
- Documentación detallada de la distribución temporal de casos
- Ajuste por año y semana epidemiológica en análisis multivariado

Confusión por comorbilidades

Problema potencial: Dificultad para aislar el efecto independiente de múltiples comorbilidades coexistentes.

Medidas adoptadas:

- Análisis individual de cada comorbilidad y su asociación con IRAG
- Desarrollo de variable compuesta (número de comorbilidades)
- Modelos multivariados con inclusión selectiva de comorbilidades
- Evaluación de colinealidad entre comorbilidades relacionadas
- Análisis de interacciones relevantes entre comorbilidades

4. Sesgos en el análisis estadístico

Sesgo por datos faltantes

Problema potencial: Exclusión sistemática de casos con datos incompletos que podrían tener características particulares.

Medidas adoptadas:

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 11 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

- Documentación detallada del porcentaje de datos faltantes para cada variable
- Comparación de características básicas entre casos incluidos y excluidos
- Exclusión limitada a casos con variables críticas incompletas
- No se realizó imputación para evitar sesgos adicionales

Sobreajuste en modelos estadísticos

Problema potencial: Desarrollar modelos predictivos con demasiadas variables para el tamaño muestral disponible.

Medidas adoptadas:

- Limitación del número de predictores según regla de 10 eventos por variable
- Selección de variables basada en significancia clínica y estadística
- Método stepwise para selección de variables con criterio AIC
- Validación interna mediante técnica de bootstrap
- Presentación de modelos simples y complejos para comparación

Sesgo por punto de corte óptimo

Problema potencial: Selección de puntos de corte para variables continuas que maximizan la asociación.

Medidas adoptadas:

- Análisis de variables continuas en su escala original cuando era posible
- Categorización basada en valores con relevancia clínica predefinida
- Evaluación de la forma de la relación entre variables continuas y desenlace
- Documentación transparente del proceso de identificación de puntos de corte

5. Sesgos de interpretación

Sesgo de confirmación

Problema potencial: Interpretación selectiva de resultados favorables a las hipótesis iniciales.

Medidas adoptadas:

- Predefinición de hipótesis y análisis en el protocolo de investigación
- Documentación transparente de todos los análisis realizados
- Presentación de resultados negativos o no significativos
- Discusión de hallazgos discordantes con la literatura previa

Sesgo de extrapolación

Problema potencial: Generalización excesiva de resultados a poblaciones no representadas.

Medidas adoptadas:

- Caracterización detallada de la población de estudio
- Discusión explícita de las limitaciones en la generalización
- Comparación sistemática con poblaciones estudiadas en otras investigaciones

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 12 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

- Reconocimiento del contexto específico (hospital terciario, período post-pandemia)

Tamaño muestral	10	<p>Enfoque general para la determinación de la muestra</p> <p>Este estudio utilizó un enfoque de muestreo por censo, incluyendo a todos los pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad durante el período establecido (enero 2022 a diciembre 2024). Esta estrategia fue seleccionada por las siguientes razones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Maximizar la información disponible sobre una entidad clínica relativamente poco frecuente 2. Evitar el sesgo de selección que podría introducirse con un muestreo parcial 3. Aumentar la precisión de las estimaciones al incluir la totalidad de casos disponibles <p>Tamaño muestral resultante</p> <p>El tamaño muestral final fue de 187 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión. Este número representa la totalidad de casos de VRS en adultos confirmados por PCR y adecuadamente documentados en el Hospital México durante el período de estudio.</p> <p>Consideraciones estadísticas</p> <p>Para el análisis descriptivo</p> <p>Para los objetivos descriptivos del estudio, el tamaño de muestra de 187 pacientes proporciona las siguientes características estadísticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para estimaciones de prevalencia: Asumiendo una prevalencia del 50% (escenario más conservador) para cualquier característica estudiada, un tamaño muestral de 187 proporciona un margen de error de $\pm 7.2\%$ con un nivel de confianza del 95%. • Para comparaciones entre grupos: La división de la muestra entre pacientes con IRAG (n=52) y sin IRAG (n=135) permite detectar diferencias de al menos 20-25 puntos porcentuales en la prevalencia de factores de riesgo entre ambos grupos, con un poder estadístico del 80% y nivel de significancia del 5%. <p>Para el desarrollo del modelo predictivo</p> <p>Para el desarrollo del modelo predictivo multivariado, se consideró la regla empírica de "10 eventos por variable predictora" comúnmente aceptada en estudios de regresión logística. Con 52 casos de IRAG (eventos) en la muestra, el modelo podría incluir aproximadamente 5-6 variables predictoras sin riesgo significativo de sobreajuste. Adicionalmente, se realizaron las siguientes consideraciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Validación interna: El tamaño muestral permitió implementar técnicas de bootstrap para validación interna, reduciendo el optimismo en la estimación del rendimiento del modelo. • División de la muestra: La estrategia de dividir la muestra en conjunto de entrenamiento (70%, n≈131) y validación (30%, n≈56) permitió una evaluación preliminar del modelo,
-----------------	----	---

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
	Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional	Página 13 de 53

aunque con limitaciones por el tamaño reducido del conjunto de validación.

Consideraciones prácticas

Disponibilidad de casos

El número de casos disponibles estuvo determinado por:

1. **Incidencia de VRS en adultos:** Durante el período estudiado se observó un incremento progresivo en la detección de casos (2022: 43 casos; 2023: 55 casos; 2024: 89 casos).
2. **Capacidad diagnóstica:** La disponibilidad de pruebas PCR para VRS en el Hospital México durante todo el período de estudio aseguró la identificación sistemática de casos.
3. **Criterios de exclusión:** Se excluyeron casos con datos incompletos en variables críticas o con coinfecciones documentadas, lo que optimizó la calidad de los datos a expensas de una ligera reducción en el tamaño muestral.

Factibilidad del procesamiento de datos

El tamaño muestral de 187 pacientes representó un equilibrio óptimo entre:

- Obtener suficiente poder estadístico para los análisis principales
- Mantener la factibilidad del procesamiento manual de expedientes clínicos
- Asegurar la calidad en la extracción y verificación de datos

Evaluación del tamaño muestral en relación con estudios previos

El tamaño muestral de este estudio (n=187) es comparable o superior a varios estudios internacionales similares sobre VRS en adultos:

- Fistera et al. (2024): 135 pacientes con VRS
- Santus et al. (2023): 61 pacientes con VRS
- Malik et al. (2022): 102 pacientes con VRS
- Park et al. (2017): 227 pacientes con VRS

Esta comparación sugiere que el tamaño muestral logrado es adecuado para los objetivos planteados y consistente con la literatura contemporánea sobre el tema.

Limitaciones del tamaño muestral

A pesar de incluir todos los casos disponibles, es importante reconocer ciertas limitaciones:

1. **Análisis de subgrupos:** El tamaño muestral puede resultar insuficiente para análisis muy detallados de subgrupos específicos o interacciones complejas entre variables.
2. **Eventos poco frecuentes:** La potencia estadística podría ser limitada para identificar asociaciones con desenlaces o factores de riesgo muy poco frecuentes (<5-10%).
3. **Validación externa:** El tamaño muestral no permitió reservar un conjunto independiente de datos para validación externa del modelo predictivo.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 14 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

4. **Generalización temporal:** Aunque incluye tres años de datos, las tendencias a más largo plazo no pueden ser evaluadas con este tamaño muestral.

Conclusión sobre el tamaño muestral

El tamaño muestral final de 187 pacientes representa la totalidad de casos elegibles en el período y contexto estudiados. Este tamaño es adecuado para los objetivos descriptivos y analíticos principales del estudio, comparable con investigaciones similares en la literatura internacional, y refleja un balance óptimo entre consideraciones estadísticas y prácticas. Las limitaciones inherentes al tamaño muestral fueron consideradas en el diseño del análisis estadístico y son reconocidas en la interpretación de los resultados.

Variables cuantitativas	11	<p>Principios generales aplicados</p> <p>El análisis de variables cuantitativas siguió un enfoque sistemático y riguroso que combinó:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Análisis en su escala original (continua) cuando era apropiado 2. Categorización basada en criterios clínicamente relevantes 3. Exploración de diferentes umbrales para identificar puntos de corte óptimos <p>Variables cuantitativas principales y su tratamiento</p> <p>Edad</p> <p>Análisis como variable continua:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico) • Se evaluó la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk • Se comparó entre grupos (IRAG vs. no IRAG) mediante prueba t de Student o U de Mann-Whitney según distribución • Se incluyó como predictor continuo en modelos de regresión logística iniciales <p>Categorización primaria por grupos etarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18-29 años • 30-39 años • 40-49 años • 50-59 años • 60-69 años • 70-79 años • ≥80 años <p>Esta categorización se basó en décadas de vida, con especial atención a los extremos de edad, permitiendo comparaciones con literatura previa y análisis de tendencias relacionadas con el envejecimiento.</p> <p>Categorización secundaria con puntos de corte específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad ≥65 años: Punto de corte estándar para definir adulto mayor, utilizado para el análisis comparativo entre adultos mayores y más jóvenes
-------------------------	----	---

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**Comité Ético Científico Hospital México
(CEC-HM-CCSS)**Formulario RES-II**
Presentación de resultados de Investigación Biomédica
Intervencional / Observacional

Código: RES-II

Versión: 3

Fecha: 20/04/2022

Página 15 de 53

- Edad ≥ 80 años: Identificado en el análisis preliminar como un umbral con significancia clínica y estadística para el riesgo de IRAG

Temperatura corporal**Análisis como variable continua:**

- Se analizó la distribución (media, mediana, rango)
- Se comparó entre grupos (IRAG vs. no IRAG) mediante pruebas estadísticas apropiadas
- Se evaluó la relación con la probabilidad de IRAG mediante regresión logística simple

Categorización principal:

- $< 36.0^{\circ}\text{C}$ (hipotermia)
- $36.0-36.5^{\circ}\text{C}$ (temperatura normal-baja)
- $36.6-37.0^{\circ}\text{C}$ (temperatura normal)
- $37.1-37.9^{\circ}\text{C}$ (temperatura elevada)
- $38.0-38.9^{\circ}\text{C}$ (fiebre moderada)
- $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ (fiebre alta)

Esta categorización se basó en umbrales clínicamente significativos para la interpretación de la temperatura corporal en el contexto de infecciones.

Punto de corte identificado:

- Temperatura $> 36.5^{\circ}\text{C}$: Identificado mediante análisis exploratorio como umbral significativo para predecir IRAG en esta población específica, lo que refleja que incluso elevaciones leves de temperatura pueden ser relevantes en adultos mayores con VRS

Saturación de oxígeno**Análisis como variable continua:**

- Análisis descriptivo (media, mediana, rango)
- Comparación entre grupos mediante pruebas estadísticas apropiadas
- Evaluación de la relación con la probabilidad de IRAG

Categorización basada en umbrales clínicos:

- $\geq 95\%$ (normal)
- $90-94\%$ (hipoxemia leve)
- $< 90\%$ (hipoxemia significativa)

Esta categorización refleja umbrales de decisión clínica estándar en la evaluación de la función respiratoria.

Número de comorbilidades**Análisis como variable discreta:**

- Distribución de frecuencia del número total de comorbilidades (0-6)
- Evaluación de la relación dosis-respuesta con el riesgo de IRAG

Categorización principal:

- 0 comorbilidades
- 1 comorbilidad
- 2 comorbilidades

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
	Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional	Página 16 de 53

- 3 comorbilidades
- 4 comorbilidades
- ≥ 5 comorbilidades

Esta categorización permitió evaluar el efecto incremental de la multimorbilidad y detectar posibles umbrales de riesgo.

Punto de corte derivado:

- ≥ 3 comorbilidades: Identificado en el análisis como un umbral significativo que marcaba un aumento sustancial en el riesgo de IRAG

Número de síntomas

Análisis como variable discreta:

- Análisis descriptivo del número total de síntomas por paciente
- Evaluación de la asociación con IRAG mediante regresión logística

No se realizó categorización formal de esta variable, pero se utilizó para caracterizar la carga sintomática global de los pacientes.

Métodos para determinar puntos de corte óptimos

Para identificar umbrales óptimos en variables cuantitativas se emplearon varios métodos complementarios:

1. **Análisis de la curva ROC:** Identificación del punto que maximiza la suma de sensibilidad y especificidad (índice de Youden) para predecir IRAG
2. **Análisis de tendencia:** Evaluación visual y estadística de la relación entre diferentes niveles de la variable y la proporción de casos con IRAG
3. **Modelos de regresión con diferentes umbrales:** Comparación del ajuste del modelo (AIC) utilizando diferentes puntos de corte
4. **Relevancia clínica:** Consideración de umbrales con significado clínico establecido en la literatura o práctica médica

Justificación para los grupos definidos

Para edad ≥ 80 años

La categoría de edad ≥ 80 años se seleccionó como un punto de corte significativo por:

1. **Evidencia estadística:** Presentó el OR más elevado (3.86, IC 95%: 1.47-10.13) entre todos los grupos etarios en el análisis multivariado
2. **Gradiente biológico:** Se observó un aumento sustancial en la proporción de IRAG en este grupo (44.4%) comparado con grupos de menor edad
3. **Consistencia con literatura:** Estudios previos han identificado a los "muy ancianos" (≥ 80 años) como un grupo con riesgo particularmente elevado
4. **Utilidad clínica:** Representa un umbral fácilmente identificable en la práctica clínica

Para ≥ 3 comorbilidades

El punto de corte de ≥ 3 comorbilidades se establecieron porque:

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 17 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

1. **Punto de inflexión:** Se observó un aumento sustancial en el riesgo de IRAG a partir de 3 comorbilidades (36.0%) con incremento progresivo en pacientes con 4 o más
2. **Significancia estadística:** En el análisis multivariado, este umbral mantuvo significancia estadística (OR 2.34, IC 95%: 1.08-5.05)
3. **Parsimonia del modelo:** Permitió simplificar la variable para su inclusión en el modelo predictivo sin perder capacidad discriminativa
4. **Aplicabilidad clínica:** Representa un umbral fácil de evaluar en el contexto de atención aguda

Para temperatura >36.5°C

El punto de corte de temperatura >36.5°C se seleccionó porque:

1. **Hallazgo específico de la población:** En esta cohorte particular, incluso elevaciones modestas de temperatura mostraron asociación con IRAG
2. **Características de la población:** En una población predominantemente mayor, la respuesta febril puede ser menos pronunciada
3. **Significancia estadística:** Este umbral mantuvo significancia independiente en el modelo multivariado final (OR 2.15, IC 95%: 1.01-4.59)
4. **Sensibilidad diagnóstica:** Permitió identificar pacientes en riesgo que no presentaban fiebre franca según definiciones tradicionales

Análisis de sensibilidad

Para evaluar la robustez de los hallazgos relacionados con la categorización de variables cuantitativas, se realizaron análisis de sensibilidad:

1. **Modelos con variables continuas:** Comparación de resultados utilizando las variables en su escala original
2. **Puntos de corte alternativos:** Evaluación de umbrales diferentes para verificar la consistencia de las asociaciones
3. **Transformaciones no lineales:** Exploración de relaciones no lineales mediante términos cuadráticos o transformaciones logarítmicas cuando era apropiado

Implicaciones y limitaciones

Las categorizaciones empleadas optimizan la interpretabilidad clínica y la aplicabilidad práctica del modelo, pero conllevan ciertas limitaciones:

1. **Pérdida de información:** La categorización de variables continuas puede resultar en pérdida de información y potencia estadística
2. **Especificidad contextual:** Algunos puntos de corte identificados pueden ser específicos para esta población y contexto
3. **Riesgo de sobreajuste:** La exploración de múltiples umbrales aumenta el riesgo de identificar asociaciones por azar

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
	Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional	Página 18 de 53

Estas limitaciones fueron consideradas en la interpretación de los resultados

Métodos estadísticos 12

Software y entorno de análisis

Para esta investigación se utilizará R (versión 4.2.0 o superior) a través de la interfaz RStudio como herramienta principal de análisis estadístico. Esta elección se fundamenta en su potencia para análisis complejos, capacidad de manejo de grandes bases de datos, y disponibilidad de paquetes específicos para análisis epidemiológicos y desarrollo de modelos predictivos. Adicionalmente, se empleará Microsoft Excel para la preparación inicial de datos, verificación de calidad y generación de tablas descriptivas básicas.

Los paquetes específicos de R que se utilizarán incluyen:

- tidyverse (para manipulación y limpieza de datos)
- epiR y epitools (para análisis epidemiológicos)
- survival (para análisis temporales)
- MASS y glmnet (para modelos multivariados)
- pROC (para análisis de curvas ROC)
- caret (para validación de modelos)
- ggplot2 y plotly (para visualización)

Plan de análisis por objetivo específico

Objetivo 1: Describir las características sociodemográficas, comorbilidades, manifestaciones clínicas y evolución de los pacientes adultos con infección por VRS

Análisis descriptivo general:

1. **Variables categóricas** (sexo, provincia, comorbilidades, síntomas):
 - Frecuencias absolutas y relativas (n, %)
 - Representación gráfica mediante gráficos de barras y diagramas de sectores
2. **Variables numéricas** (edad, temperatura, saturación de oxígeno):
 - Medidas de tendencia central: media, mediana
 - Medidas de dispersión: desviación estándar, rango intercuartílico
 - Evaluación de normalidad mediante test de Shapiro-Wilk
 - Representación gráfica mediante histogramas y diagramas de caja
3. **Tabulación de frecuencia de comorbilidades y síntomas:**
 - Tabla de frecuencias ordenadas de mayor a menor prevalencia
 - Cálculo del número medio de comorbilidades y síntomas por paciente

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 19 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

Objetivo 2: Analizar las diferencias en el perfil clínico-epidemiológico entre adultos mayores (≥ 65 años) y adultos más jóvenes

1. **Análisis comparativo estratificado por edad:**
 - Tabla comparativa de características entre adultos mayores (≥ 65 años) y adultos más jóvenes (< 65 años)
2. **Comparación de variables categóricas:**
 - Prueba Chi-cuadrado para comparar proporciones entre los grupos
 - Test exacto de Fisher cuando el tamaño de muestra sea pequeño (< 5 observaciones en alguna celda)
 - Cálculo de OR con intervalos de confianza del 95% para cuantificar diferencias
3. **Comparación de variables numéricas:**
 - Prueba t de Student para muestras independientes (si distribución normal)
 - Prueba U de Mann-Whitney (si distribución no normal)
 - Representación gráfica mediante diagramas de caja comparativos

Objetivo 3: Determinar los patrones temporales de incidencia de infecciones por VRS

1. **Análisis por semana epidemiológica:**
 - Serie temporal de casos por semana epidemiológica
 - Identificación visual de patrones estacionales
 - Análisis de autocorrelación para detectar estacionalidad estadística
2. **Comparación entre años:**
 - Agrupación por trimestres para comparar distribución entre 2022, 2023 y 2024
 - Prueba Chi-cuadrado para evaluar diferencias en la distribución temporal entre años
 - Análisis de tendencia mediante regresión lineal simple con la semana epidemiológica como variable independiente
3. **Análisis de estacionalidad:**
 - Descomposición de series temporales (componentes de tendencia, estacionalidad y aleatorios)
 - Representación gráfica mediante gráficos de líneas estacionales

Objetivo 4: Identificar factores de riesgo independientes asociados con IRAG

1. **Análisis bivariado:**

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 20 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional /Observacional		

- Tablas de contingencia para variables categóricas vs. IRAG
- Cálculo de OR crudos con intervalos de confianza del 95%
- Prueba Chi-cuadrado o exacta de Fisher para evaluar significancia estadística
- Prueba t de Student o U de Mann-Whitney para comparar variables continuas entre grupos con y sin IRAG

2. Análisis multivariado:

- Regresión logística múltiple incluyendo variables con $p < 0.20$ en análisis bivariado
- Método stepwise (backward elimination) basado en criterio de información de Akaike (AIC)
- Cálculo de OR ajustados con intervalos de confianza del 95%
- Evaluación de interacciones entre variables relevantes (especialmente edad y comorbilidades)
- Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow

Objetivo 5: Desarrollar un modelo predictivo para estimar la probabilidad de IRAG

1. Construcción del modelo:

- División de la muestra en conjunto de entrenamiento (70%) y validación (30%)
- Selección de variables candidatas en base a significancia clínica y estadística
- Ajuste del modelo de regresión logística mediante descenso de gradiente estocástico
- Evaluación de colinealidad mediante factor de inflación de varianza (VIF)

2. Procedimiento de selección de variables:

- Inclusión inicial de todas las variables clínicamente relevantes
- Eliminación progresiva de variables no significativas ($p > 0.05$)
- Conservación de variables clínicamente importantes independientemente de su significancia estadística
- Evaluación del impacto de cada variable en el AIC del modelo

Objetivo 6: Evaluar el rendimiento diagnóstico del modelo predictivo

1. Evaluación de la capacidad discriminativa:

- Cálculo del área bajo la curva ROC (AUC) con intervalo de confianza del 95%

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 21 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional /Observacional		

- Identificación del punto de corte óptimo mediante índice de Youden
- 2. Métricas de rendimiento diagnóstico:**
 - Cálculo de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo
 - Elaboración de tabla de clasificación (matriz de confusión)
 - Cálculo de precisión global, tasa de falsos positivos y falsos negativos
- 3. Validación interna:**
 - Técnica de bootstrapping con 1000 repeticiones
 - Estimación del optimismo en las métricas de rendimiento
 - Cálculo del AUC corregido por optimismo
- 4. Calibración del modelo:**
 - Gráfico de calibración comparando probabilidades predichas vs. observadas
 - Prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar bondad de ajuste

Objetivo 7: Comparar los factores de riesgo identificados con los reportados en investigaciones previas

- 1. Análisis comparativo de factores de riesgo:**
 - Tabla comparativa de OR ajustados obtenidos en este estudio vs. los reportados en la literatura
 - Representación gráfica mediante forest plots para comparación visual
 - Discusión de similitudes y diferencias considerando contextos poblacionales

Control de calidad del análisis estadístico

- 1. Manejo de datos faltantes:**
 - Para variables con <10% de datos faltantes: imputación simple basada en mediana (variables numéricas) o moda (variables categóricas)
 - Para variables con 10-20% de datos faltantes: imputación múltiple mediante el paquete mice
 - Exclusión de casos si >20% de variables críticas presentan datos faltantes
- 2. Evaluación de supuestos estadísticos:**
 - Prueba de normalidad para variables continuas (Shapiro-Wilk)
 - Evaluación de linealidad para modelos de regresión
 - Prueba de multicolinealidad mediante factor de inflación de varianza
 - Análisis de residuos para verificar homogeneidad de varianzas

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 22 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

Todas las pruebas estadísticas se realizarán con un nivel de significancia $\alpha=0.05$, y se reportarán intervalos de confianza del 95% para las principales estimaciones.

RESULTADOS

Participantes	13*	Analizados para ser incluidos <ul style="list-style-type: none"> Se revisaron los registros de la base de datos de la Unidad de Epidemiología para la vigilancia de infecciones respiratorias entre enero de 2022 y diciembre de 2024 Confirmados elegibles <ul style="list-style-type: none"> 187 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de infección por VRS mediante pruebas moleculares (PCR) Incluidos en el estudio <ul style="list-style-type: none"> 187 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> Edad ≥ 18 años Diagnóstico confirmado de VRS mediante PCR Diagnosticados en el Hospital México entre 2022-2024 Registro completo de variables críticas Distribución temporal de los incluidos <ul style="list-style-type: none"> 2022: 43 pacientes (22.99%) 2023: 55 pacientes (29.41%) 2024: 89 pacientes (47.59%) Seguimiento completo <ul style="list-style-type: none"> Los 187 pacientes incluidos tuvieron seguimiento completo para determinar el desenlace principal (IRAG vs. no IRAG) Analizados <ul style="list-style-type: none"> Análisis descriptivo general: 187 pacientes (100% de los incluidos) Análisis de IRAG: 187 pacientes, divididos en: <ul style="list-style-type: none"> Pacientes con IRAG: 52 (27.81%) Pacientes sin IRAG: 135 (72.19%) Análisis por grupos de edad: 187 pacientes, distribuidos en: <ul style="list-style-type: none"> 18-29 años: 13 pacientes (6.95%) 30-39 años: 15 pacientes (8.02%) 40-49 años: 22 pacientes (11.76%) 50-59 años: 40 pacientes (21.39%) 60-69 años: 26 pacientes (13.90%) 70-79 años: 35 pacientes (18.72%) ≥ 80 años: 36 pacientes (19.25%) Modelo predictivo: <ul style="list-style-type: none"> Conjunto de entrenamiento: 131 pacientes (70%) Conjunto de validación: 56 pacientes (30%)
Datos descriptivos	14*	Características sociodemográficas Distribución por sexo

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**Comité Ético Científico Hospital México
(CEC-HM-CCSS)**Formulario RES-II**
Presentación de resultados de Investigación Biomédica
Intervencional /Observacional

Código: RES-II

Versión: 3

Fecha: 20/04/2022

Página 23 de 53

- **Femenino:** 115 pacientes (61.5%)
- **Masculino:** 72 pacientes (38.5%)

Características etarias

- **Edad promedio:** 60.85 años
- **Mediana de edad:** 61.0 años (RIC: 48.0-76.5 años)
- **Rango de edad:** 18-104 años
- **Distribución por grupos etarios:**
 - 18-29 años: 13 pacientes (6.95%)
 - 30-39 años: 15 pacientes (8.02%)
 - 40-49 años: 22 pacientes (11.76%)
 - 50-59 años: 40 pacientes (21.39%)
 - 60-69 años: 26 pacientes (13.90%)
 - 70-79 años: 35 pacientes (18.72%)
 - ≥80 años: 36 pacientes (19.25%)

Distribución geográfica

- **San José:** 107 pacientes (57.2%)
- **Alajuela:** 34 pacientes (18.2%)
- **Heredia:** 32 pacientes (17.1%)
- **Guanacaste:** 7 pacientes (3.7%)
- **Puntarenas:** 6 pacientes (3.2%)
- **Cartago:** 1 paciente (0.5%)

Características clínicas**Comorbilidades**

- **Hipertensión:** 89 pacientes (47.59%)
- **Neumopatía:** 52 pacientes (27.81%)
- **Diabetes mellitus:** 48 pacientes (25.67%)
- **Cáncer:** 37 pacientes (19.79%)
- **Cardiopatía:** 32 pacientes (17.11%)
- **Nefropatía:** 25 pacientes (13.37%)
- **Obesidad:** 20 pacientes (10.70%)
- **Neuropatía:** 13 pacientes (6.95%)

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**Comité Ético Científico Hospital México
(CEC-HM-CCSS)**Formulario RES-II**
Presentación de resultados de Investigación Biomédica
Intervencional / Observacional

Código: RES-II

Versión: 3

Fecha: 20/04/2022

Página 24 de 53

- **Inmunosupresión:** 10 pacientes (5.35%)
- **VIH:** 3 pacientes (1.60%)

Multimorbilidad

- **Pacientes sin comorbilidades:** 31 (16.58%)
- **Pacientes con 1 comorbilidad:** 57 (30.48%)
- **Pacientes con 2 comorbilidades:** 54 (28.88%)
- **Pacientes con 3 comorbilidades:** 25 (13.37%)
- **Pacientes con 4 comorbilidades:** 13 (6.95%)
- **Pacientes con 5 comorbilidades:** 5 (2.67%)
- **Pacientes con 6 comorbilidades:** 2 (1.07%)
- **Promedio de comorbilidades por paciente:** 1.76

Manifestaciones clínicas

- **Tos:** 138 pacientes (73.80%)
- **Disnea:** 90 pacientes (48.13%)
- **Rinorrea:** 53 pacientes (28.34%)
- **Fiebre:** 46 pacientes (24.60%)
- **Odinofagia:** 28 pacientes (14.97%)
- **Cefalea:** 22 pacientes (11.76%)
- **Mialgias:** 14 pacientes (7.49%)
- **Artralgias:** 8 pacientes (4.28%)
- **Dolor abdominal:** 6 pacientes (3.21%)
- **Diarrea:** 5 pacientes (2.67%)
- **Náuseas:** 3 pacientes (1.60%)
- **Confusión:** 2 pacientes (1.07%)
- **Dolor torácico:** 2 pacientes (1.07%)
- **Promedio de síntomas por paciente:** 2.23

Signos vitales al ingreso

- **Temperatura:**
 - Media: 36.3°C
 - Mediana: 36.2°C
 - Rango: 34.0-40.0°C

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 25 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional /Observacional		

- Distribución:
 - < 36.0°C: 2 pacientes (1.12%)
 - 36.0-36.5°C: 144 pacientes (80.45%)
 - 36.6-37.0°C: 29 pacientes (16.20%)
 - 37.1-37.9°C: 1 paciente (0.56%)
 - 38.0-38.9°C: 2 pacientes (1.12%)
 - ≥ 39.0°C: 1 paciente (0.56%)

Exposiciones y factores de confusión potenciales

Distribución temporal (estacionalidad)

- **Distribución por año:**
 - 2022: 43 casos (22.99%)
 - 2023: 55 casos (29.41%)
 - 2024: 89 casos (47.59%)
- **Patrones estacionales:**
 - Pico principal: Octubre-diciembre (Q4)
 - Pico secundario: Julio-septiembre (Q3)
 - Período sin casos: Abril-junio (Q2)
- **Distribución mensual:**
 - Enero: 6 casos
 - Febrero: 2 casos
 - Marzo: 0 casos
 - Abril-Junio: 0 casos
 - Julio: 7 casos
 - Agosto: 14 casos
 - Septiembre: 29 casos
 - Octubre: 52 casos
 - Noviembre: 40 casos
 - Diciembre: 37 casos

Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG)

- **Prevalencia general de IRAG:** 52 pacientes (27.81%)
- **IRAG por grupo de edad:**
 - 18-29 años: 7.69% (1/13)

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 26 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional /Observacional		

- 30-39 años: 20.00% (3/15)
- 40-49 años: 27.27% (6/22)
- 50-59 años: 22.50% (9/40)
- 60-69 años: 26.92% (7/26)
- 70-79 años: 28.57% (10/35)
- ≥80 años: 44.44% (16/36)

Relación entre comorbilidades e IRAG (factores de confusión potenciales)

- **Neumopatía:** IRAG 50.0% vs No IRAG 19.3%
- **Hipertensión:** IRAG 59.6% vs No IRAG 43.0%
- **Diabetes mellitus:** IRAG 34.6% vs No IRAG 22.2%
- **Cáncer:** IRAG 11.5% vs No IRAG 23.0%
- **Cardiopatía:** IRAG 21.2% vs No IRAG 15.6%
- **Obesidad:** IRAG 15.4% vs No IRAG 8.9%
- **Inmunosupresión:** IRAG 9.6% vs No IRAG 3.7%
- **Neuropatía:** IRAG 13.5% vs No IRAG 4.4%
- **Nefropatía:** IRAG 15.4% vs No IRAG 12.6%
- **VIH:** IRAG 3.8% vs No IRAG 0.7%

Relación entre número de comorbilidades e IRAG

- **0 comorbilidades:** 9.68% con IRAG
- **1 comorbilidad:** 21.05% con IRAG
- **2 comorbilidades:** 31.48% con IRAG
- **3 comorbilidades:** 36.00% con IRAG
- **4 comorbilidades:** 53.85% con IRAG
- **5 o más comorbilidades:** ~57% con IRAG

Diferencias entre adultos mayores y adultos más jóvenes

- **Prevalencia de IRAG:**
 - Adultos ≥65 años: 38.4% (33/86)
 - Adultos <65 años: 18.8% (19/101)
 - OR: 2.69 (IC 95%: 1.39-5.20)
- **Diferencias en comorbilidades:**

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 27 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional /Observacional		

- **Hipertensión:** ~67% en ≥65 años vs ~22% en <65 años
- **Neumopatía:** ~44% en ≥65 años vs ~14% en <65 años
- **Cardiopatía:** ~29% en ≥65 años vs ~9% en <65 años
- **Diabetes mellitus:** ~32% en ≥65 años vs ~14% en <65 años

Los datos muestran una población predominantemente de adultos mayores, con alta prevalencia de comorbilidades, donde la edad avanzada, las enfermedades pulmonares preexistentes y la multimorbilidad se asocian con mayor riesgo de desarrollar Infección Respiratoria Aguda Grave. La estacionalidad marcada sugiere un componente epidemiológico importante en la transmisión viral.

Datos de las variables de resultado 15*

Variable de resultado primaria: Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG)

Prevalencia general

- **Pacientes con IRAG:** 52 (27.81%)
- **Pacientes sin IRAG:** 135 (72.19%)

Distribución de IRAG por grupo de edad

- **18-29 años:** 7.69% (1/13)
- **30-39 años:** 20.00% (3/15)
- **40-49 años:** 27.27% (6/22)
- **50-59 años:** 22.50% (9/40)
- **60-69 años:** 26.92% (7/26)
- **70-79 años:** 28.57% (10/35)
- **≥80 años:** 44.44% (16/36)

Características comparativas entre pacientes con y sin IRAG

Edad

- **Edad promedio en pacientes con IRAG:** 66.8 años
- **Edad promedio en pacientes sin IRAG:** 58.6 años
- **Diferencia estadísticamente significativa:** p<0.01

Características clínicas

Comorbilidades

COMORBILIDAD	PACIENTES CON IRAG (%)	PACIENTES SIN IRAG (%)	DIFERENCIA
--------------	------------------------	------------------------	------------



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Hospital México
(CEC-HM-CCSS)

Formulario RES-II
Presentación de resultados de Investigación Biomédica
Intervencional / Observacional

Código: RES-II

Versión: 3

Fecha: 20/04/2022

Página 28 de 53

Neumopatía	50.0%	19.3%	+30.7%
Hipertensión	59.6%	43.0%	+16.6%
Diabetes mellitus	34.6%	22.2%	+12.4%
Neuropatía	13.5%	4.4%	+9.1%
Obesidad	15.4%	8.9%	+6.5%
Inmunosupresión	9.6%	3.7%	+5.9%
Cardiopatía	21.2%	15.6%	+5.6%
VIH	3.8%	0.7%	+3.1%
Nefropatía	15.4%	12.6%	+2.8%
Cáncer	11.5%	23.0%	-11.5%

Síntomas

SÍNTOMA	PACIENTES CON IRAG (%)	PACIENTES SIN IRAG (%)	DIFERENCIA
Disnea	75.0%	37.8%	+37.2%
Fiebre	42.3%	17.8%	+24.5%
Tos	84.6%	69.6%	+15.0%
Artralgias	7.7%	3.0%	+4.7%
Diarrea	5.8%	1.5%	+4.3%
Confusión	3.8%	0.0%	+3.8%
Mialgias	7.7%	7.4%	+0.3%
Dolor abdominal	3.8%	3.0%	+0.8%
Dolor torácico	1.9%	0.7%	+1.2%
Rinorrea	25.0%	29.6%	-4.6%
Cefalea	9.6%	12.6%	-3.0%
Odinofagia	7.7%	17.8%	-10.1%
Náuseas	0.0%	2.2%	-2.2%

Signos vitales

• **Temperatura promedio:**

- Pacientes con IRAG: 36.5°C
- Pacientes sin IRAG: 36.2°C
- Diferencia estadísticamente significativa (p=0.001)

Relación entre número de comorbilidades e IRAG

NÚMERO DE COMORBILIDADES	TOTAL DE PACIENTES	CON IRA G (N)	PORCENTAJE CON IRAG

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**Comité Ético Científico Hospital México
(CEC-HM-CCSS)**Formulario RES-II**
Presentación de resultados de Investigación Biomédica
Intervencional / Observacional

Código: RES-II

Versión: 3

Fecha: 20/04/2022

Página 29 de 53

0	31	3	9.68%
1	57	12	21.05%
2	54	17	31.48%
3	25	9	36.00%
4	13	7	53.85%
5+	7	4	~57%

Resultados del análisis multivariado: Factores de riesgo independientes para IRAG

VARIABLE	OR AJUSTADO	IC 95%	VALOR P
Edad ≥80 años	3.86	1.47-10.13	0.006
Neumopatía	3.52	1.68-7.37	<0.001
Disnea	4.25	1.98-9.13	<0.001
Fiebre	2.87	1.31-6.30	0.008
Número de comorbilidades ≥3	2.34	1.08-5.05	0.031
Temperatura >36.5°C	2.15	1.01-4.59	0.048

Resultados del modelo predictivo**Sistema de puntuación clínica desarrollado**

FACTOR	PUNTOS
Edad ≥80 años	2
Neumopatía	2
Disnea	2
Fiebre	1
Número de comorbilidades ≥3	1
Temperatura >36.5°C	1

Interpretación de la puntuación total

- **0-1 puntos:** Riesgo bajo (<10%)
- **2-3 puntos:** Riesgo moderado (10-30%)
- **4-5 puntos:** Riesgo alto (30-60%)
- **6-9 puntos:** Riesgo muy alto (>60%)

Rendimiento diagnóstico del modelo

- **Área bajo la curva ROC (AUC):** 0.82 (IC 95%: 0.74-0.89)
- **Punto de corte óptimo:** Probabilidad estimada >30%
- **Sensibilidad:** 76.9%
- **Especificidad:** 75.6%

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**Comité Ético Científico Hospital México
(CEC-HM-CCSS)**Formulario RES-II**
Presentación de resultados de Investigación Biomédica
Intervencional /Observacional

Código: RES-II

Versión: 3

Fecha: 20/04/2022

Página 30 de 53

- **Valor predictivo positivo:** 54.8%
- **Valor predictivo negativo:** 89.5%
- **Precisión global:** 75.9%
- **Tasa de falsos positivos:** 24.4%
- **Tasa de falsos negativos:** 23.1%

Validación interna

- **Técnica:** Bootstrap (1000 repeticiones)
- **AUC optimismo-correctada:** 0.79 (IC 95%: 0.71-0.87)
- **Optimismo estimado:** 0.03
- **Prueba de Hosmer-Lemeshow:** $p=0.724$ (indica buen ajuste)

Comparación entre adultos mayores (≥ 65 años) y adultos más jóvenes**Prevalencia de IRAG**

- **Adultos ≥ 65 años:** 38.4% (33/86)
- **Adultos < 65 años:** 18.8% (19/101)
- **OR:** 2.69 (IC 95%: 1.39-5.20, $p=0.003$)

Diferencias en presentación clínica

SÍNTOMA	ADULTOS ≥ 65 AÑOS	ADULTOS < 65 AÑOS	DIFERENCIA
Tos	69.8%	77.2%	-7.4%
Disnea	58.1%	39.6%	+18.5%
Rinorrea	19.8%	35.6%	-15.8%
Fiebre	27.9%	21.8%	+6.1%

Resultados de patrones temporales**Distribución por año**

- **2022:** 43 casos (22.99%)
- **2023:** 55 casos (29.41%)
- **2024:** 89 casos (47.59%)

Distribución por trimestres

- **Primer trimestre (enero-marzo):** 8 casos (4.3%)
- **Segundo trimestre (abril-junio):** 0 casos (0%)
- **Tercer trimestre (julio-septiembre):** 50 casos (26.7%)
- **Cuarto trimestre (octubre-diciembre):** 129 casos (69.0%)

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 31 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

Semanas epidemiológicas con mayor incidencia

- **2024-SE50:** 10 casos (5.3%)
- **2024-SE43:** 9 casos (4.8%)
- **2024-SE46:** 8 casos (4.3%)
- **2024-SE47:** 8 casos (4.3%)
- **2023-SE36:** 7 casos (3.7%)
- **2024-SE40:** 7 casos (3.7%)
- **2024-SE49:** 7 casos (3.7%)
- **2024-SE45:** 6 casos (3.2%)

Los resultados muestran que la edad avanzada, la neumopatía preexistente, la presencia de disnea y fiebre, así como la multimorbilidad, son factores de riesgo independientes para desarrollar IRAG en pacientes con infección por VRS. El modelo predictivo desarrollado muestra buena capacidad discriminativa y podría ser útil para identificar pacientes con alto riesgo de complicaciones.

Resultados principales	16	1. Perfil Demográfico de los Pacientes con VRS <ul style="list-style-type: none"> • La infección por VRS afectó predominantemente a adultos mayores, con una edad media de 60.85 años. • Más de la mitad de los casos (51.9%) ocurrieron en personas mayores de 60 años. • Se observó un predominio del sexo femenino (61.5%) sobre el masculino (38.5%). • La mayoría de los pacientes procedían de San José (57.2%), seguido de Alajuela (18.2%) y Heredia (17.1%). 2. Comorbilidades y Factores de Riesgo <ul style="list-style-type: none"> • El 83.4% de los pacientes presentaba al menos una comorbilidad, con un promedio de 1.76 comorbilidades por paciente. • Las comorbilidades más frecuentes fueron: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hipertensión arterial (47.6%) ○ Neumopatía (27.8%) ○ Diabetes mellitus (25.7%) ○ Cáncer (19.8%) ○ Cardiopatía (17.1%)
------------------------	----	---

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 32 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional /Observacional		

- Se encontró una clara relación dosis-respuesta entre el número de comorbilidades y el riesgo de desarrollar IRAG, aumentando del 9.7% en pacientes sin comorbilidades hasta más del 50% en aquellos con 4 o más comorbilidades.

3. Manifestaciones Clínicas

- Los síntomas más frecuentes fueron:
 - Tos (73.8%)
 - Disnea (48.1%)
 - Rinorrea (28.3%)
 - Fiebre (24.6%)
- La mayoría de los pacientes presentaron temperatura normal al ingreso (96.7% con temperatura $\leq 37.0^{\circ}\text{C}$).
- Los pacientes con IRAG presentaron con mayor frecuencia disnea (75.0% vs 37.8%), fiebre (42.3% vs 17.8%) y tos (84.6% vs 69.6%) comparados con los pacientes sin IRAG.

4. Prevalencia y Distribución de IRAG

- El 27.8% de los pacientes desarrollaron Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG).
- La prevalencia de IRAG aumentó con la edad:
 - 18-29 años: 7.7%
 - 30-59 años: ~23%
 - 60-79 años: ~28%
 - ≥ 80 años: 44.4%
- Los adultos mayores (≥ 65 años) tuvieron más del doble de riesgo de desarrollar IRAG que los adultos más jóvenes (38.4% vs 18.8%, OR: 2.69).

5. Factores de Riesgo Independientes para IRAG

El análisis multivariado identificó los siguientes factores como predictores independientes de IRAG:

- Presencia de disnea (OR: 4.25, IC 95%: 1.98-9.13)
- Edad ≥ 80 años (OR: 3.86, IC 95%: 1.47-10.13)
- Neumopatía preexistente (OR: 3.52, IC 95%: 1.68-7.37)
- Fiebre (OR: 2.87, IC 95%: 1.31-6.30)
- Multimorbilidad (≥ 3 comorbilidades) (OR: 2.34, IC 95%: 1.08-5.05)

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 33 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

- Temperatura >36.5°C (OR: 2.15, IC 95%: 1.01-4.59)

6. Modelo Predictivo

- Se desarrolló un sistema de puntuación clínica para predecir el riesgo de IRAG basado en 6 variables disponibles en la evaluación inicial.
- El modelo mostró buena capacidad discriminativa con un área bajo la curva ROC de 0.82 (IC 95%: 0.74-0.89).
- El rendimiento diagnóstico incluyó:
 - Sensibilidad: 76.9%
 - Especificidad: 75.6%
 - Valor predictivo negativo: 89.5%
- La validación interna mediante bootstrap confirmó la robustez del modelo (AUC optimismo-correctada: 0.79).

7. Patrones Temporales

- Se observó un incremento progresivo en el número de casos entre 2022 y 2024:
 - 2022: 43 casos (23.0%)
 - 2023: 55 casos (29.4%)
 - 2024: 89 casos (47.6%)
- Se identificó un marcado patrón estacional con:
 - Pico principal en octubre-diciembre (69.0% de los casos)
 - Pico secundario en julio-septiembre (26.7% de los casos)
 - Ausencia de casos en abril-junio (0% de los casos)

8. Diferencias entre Adultos Mayores y Adultos Más Jóvenes

- Los adultos mayores (≥65 años) presentaron:
 - Mayor prevalencia de comorbilidades (hipertensión ~67% vs ~22%, neumopatía ~44% vs ~14%)
 - Mayor frecuencia de disnea (58.1% vs 39.6%)
 - Mayor riesgo de IRAG (38.4% vs 18.8%)
- Los adultos más jóvenes presentaron mayor frecuencia de rinorrea (35.6% vs 19.8%) y tos (77.2% vs 69.8%).



Análisis por Grupos de Edad y Comorbilidades

Se realizó un análisis detallado de la prevalencia de comorbilidades por grupos etarios:

- **18-29 años (13 pacientes):**
 - Inmunosupresión: 15.38%
 - Neuropatía: 15.38%
 - Neumopatía: 7.69%
 - Cáncer: 7.69%
 - Cardiopatía: 7.69%
 - Nefropatía: 7.69%
- **30-39 años (15 pacientes):**
 - Cáncer: 26.67%
 - Neumopatía: 13.33%
 - Hipertensión: 13.33%
 - Cardiopatía: 13.33%
- **40-49 años (22 pacientes):**
 - Cáncer: 31.82%
 - Hipertensión: 22.73%
 - Diabetes mellitus: 13.64%
 - Inmunosupresión: 13.64%
 - Neuropatía: 13.64%
- **50-59 años (40 pacientes):**
 - Hipertensión: 52.50%
 - Diabetes mellitus: 27.50%
 - Cáncer: 22.50%
 - Neumopatía: 17.50%
 - Cardiopatía: 15.00%
 - Nefropatía: 15.00%
- **60-69 años (26 pacientes):**
 - Hipertensión: 50.00%
 - Diabetes mellitus: 42.31%
 - Neumopatía: 34.62%
 - Cáncer: 23.08%
 - Obesidad: 23.08%
 - Nefropatía: 19.23%
- **70-79 años (35 pacientes):**
 - Hipertensión: 71.43%
 - Neumopatía: 45.71%
 - Diabetes mellitus: 34.29%
 - Cardiopatía: 22.86%
 - Cáncer: 20.00%
 - Obesidad: 20.00%
- **≥80 años (36 pacientes):**
 - Hipertensión: 63.89%
 - Neumopatía: 41.67%
 - Cardiopatía: 36.11%
 - Diabetes mellitus: 30.56%
 - Nefropatía: 19.44%

Análisis de IRAG en Pacientes con Comorbilidades Específicas

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 35 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

Se analizó el porcentaje de pacientes que desarrollaron IRAG para cada comorbilidad específica:

- Neumopatía: 50.0% presentaron IRAG
- Hipertensión: 34.8% presentaron IRAG
- Diabetes mellitus: 37.5% presentaron IRAG
- Cáncer: 16.2% presentaron IRAG
- Cardiopatía: 34.4% presentaron IRAG
- Obesidad: 40.0% presentaron IRAG
- Inmunosupresión: 50.0% presentaron IRAG
- Neuropatía: 53.8% presentaron IRAG
- Nefropatía: 32.0% presentaron IRAG
- VIH: 66.7% presentaron IRAG

Análisis de Interacciones

Aunque no se detalla extensivamente en la documentación, se menciona que durante el desarrollo del modelo predictivo se evaluaron posibles interacciones entre variables:

- Se evaluaron interacciones entre edad y comorbilidades para determinar si existía un efecto sinérgico sobre el riesgo de IRAG.
- Se analizó la interacción entre neumopatía y otras comorbilidades, particularmente diabetes mellitus e hipertensión.
- Se evaluó si la presencia simultánea de disnea y fiebre tenía un efecto mayor que la suma de sus efectos individuales.

Análisis de Sensibilidad

Para evaluar la robustez del modelo predictivo se realizaron los siguientes análisis de sensibilidad:

1. **Validación cruzada:** Se aplicó la técnica de bootstrapping con 1000 repeticiones para evaluar la estabilidad del modelo.
 - AUC optimismo-correctada: 0.79 (IC 95%: 0.71-0.87)
 - Optimismo estimado: 0.03
2. **Punto de corte óptimo:** Se analizaron diferentes umbrales de probabilidad para clasificar pacientes con alto riesgo de IRAG:
 - Se identificó que un punto de corte de probabilidad >30% proporcionaba el mejor balance entre sensibilidad (76.9%) y especificidad (75.6%).
 - Se evaluó el impacto de utilizar diferentes puntos de corte en la sensibilidad, especificidad y valores predictivos.
3. **Análisis con diferentes combinaciones de variables:**
 - Se probaron modelos alternativos excluyendo algunas variables para evaluar la robustez del modelo principal.
 - Se verificó que el modelo mantuviera un rendimiento diagnóstico aceptable (AUC >0.75) incluso con diferentes combinaciones de variables predictoras.
4. **Evaluación de casos atípicos (outliers):**

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 36 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

- Se analizó el impacto de los casos extremos o atípicos en los resultados del modelo.
- Se ejecutó el modelo excluyendo estos casos para confirmar la estabilidad de los coeficientes.

5. Calibración del modelo:

- Se realizó la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste ($p=0.724$).
- Se desarrollaron gráficos de calibración comparando las probabilidades predichas versus las observadas para evaluar el ajuste del modelo en diferentes rangos de probabilidad.

DISCUSIÓN

Resultados clave	18	<p>Resultados Principales</p> <p>El análisis de 187 pacientes con infección por Virus Respiratorio Sincitial (VRS) atendidos en el Hospital México entre 2022 y 2024 reveló hallazgos importantes en relación con los objetivos establecidos:</p> <p>Perfil Clínico-Epidemiológico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Características demográficas: Predominio de población femenina (61.5%) con edad promedio de 60.85 años; 51.9% de los casos correspondieron a mayores de 60 años. • Distribución temporal: Se observó un incremento progresivo de casos (2022: 23.0%, 2023: 29.4%, 2024: 47.6%) con marcada estacionalidad, presentando picos en octubre-diciembre (69.0% de los casos) y ausencia de casos en abril-junio. • Comorbilidades: El 83.4% de los pacientes presentó al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes: hipertensión (47.6%), neumopatía (27.8%), diabetes mellitus (25.7%), cáncer (19.8%) y cardiopatía (17.1%). El promedio fue de 1.76 comorbilidades por paciente. • Manifestaciones clínicas: Los síntomas predominantes fueron tos (73.8%), disnea (48.1%), rinorrea (28.3%) y fiebre (24.6%), con un promedio de 2.23 síntomas por paciente. La mayoría (96.7%) presentó temperatura normal o baja al ingreso. <p>Comparación entre Adultos Mayores y Adultos Más Jóvenes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevalencia de IRAG: Los adultos ≥ 65 años presentaron mayor riesgo de IRAG (38.4% vs 18.8%), con OR de 2.69 (IC 95%: 1.39-5.20). • Comorbilidades: Los adultos mayores (≥ 65 años) presentaron mayor prevalencia de hipertensión (~67% vs ~22%), neumopatía (~44% vs ~14%), cardiopatía (~29% vs ~9%) y diabetes mellitus (~32% vs ~14%) que los adultos más jóvenes. • Manifestaciones clínicas: Los adultos mayores presentaron más frecuentemente disnea (58.1% vs 39.6%) y fiebre
------------------	----	--

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 37 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

(27.9% vs 21.8%), mientras que los más jóvenes reportaron más rinitis (35.6% vs 19.8%).

Factores Asociados con IRAG

- **Prevalencia:** El 27.8% de los pacientes (n=52) desarrollaron IRAG.
- **Factores de riesgo independientes:** El análisis multivariado identificó como predictores significativos:
 - Edad ≥ 80 años (OR: 3.86, IC 95%: 1.47-10.13)
 - Neumopatía (OR: 3.52, IC 95%: 1.68-7.37)
 - Disnea (OR: 4.25, IC 95%: 1.98-9.13)
 - Fiebre (OR: 2.87, IC 95%: 1.31-6.30)
 - Número de comorbilidades ≥ 3 (OR: 2.34, IC 95%: 1.08-5.05)
 - Temperatura $>36.5^{\circ}\text{C}$ (OR: 2.15, IC 95%: 1.01-4.59)
- **Relación con número de comorbilidades:** Se observó una clara relación dosis-respuesta, aumentando el riesgo de IRAG desde 9.7% en pacientes sin comorbilidades hasta más del 50% en aquellos con 4 o más comorbilidades.

Modelo Predictivo

- **Sistema de puntuación:** Se desarrolló un modelo predictivo con las siguientes ponderaciones: edad ≥ 80 años (2 puntos), neumopatía (2 puntos), disnea (2 puntos), fiebre (1 punto), ≥ 3 comorbilidades (1 punto) y temperatura $>36.5^{\circ}\text{C}$ (1 punto).
- **Rendimiento diagnóstico:** El modelo mostró buena capacidad discriminativa con un área bajo la curva ROC de 0.82 (IC 95%: 0.74-0.89), sensibilidad de 76.9%, especificidad de 75.6%, valor predictivo positivo de 54.8% y valor predictivo negativo de 89.5%.

Comparación con la Literatura

Características Demográficas y Prevalencia

La edad media de 60.85 años en nuestro estudio es comparable a la reportada por Schmidt et al. (61 años) [4] y ligeramente inferior a la señalada por Havers et al. en población estadounidense, donde el 54.1% eran ≥ 75 años [3]. El predominio femenino (61.5%) es similar al observado por Malik et al. (60%) [12], pero contrasta con otros estudios que no reportan diferencias significativas entre sexos [1,5].

Comorbilidades

La alta prevalencia de comorbilidades en nuestra población (83.4%) es consistente con los hallazgos de Clausen et al., quienes reportaron que el 83% de pacientes con VRS presentaban condiciones comórbidas [19]. La distribución de comorbilidades específicas concuerda parcialmente con la literatura:

- La hipertensión como principal comorbilidad (47.6%) coincide con lo reportado por Malik et al. (69%) [12] y Wyffels et al. (76.3%) [8].
- La prevalencia de neumopatía (27.8%) es menor que la reportada por Malik et al. (75%) [12] y Falsey et al. (41.1%) [16], pero cercana a la observada por Gil-Mosquera et al. [9].



- La diabetes mellitus (25.7%) presenta una prevalencia similar a la reportada en otros estudios [12,16].

Manifestaciones Clínicas

El perfil de síntomas en nuestro estudio es similar al reportado en la literatura, con predominio de tos (73.8%) y disnea (48.1%). Estos hallazgos son comparables a los descritos por Lee et al. [13] y Fistera et al. [10], aunque la prevalencia de fiebre (24.6%) es menor que la reportada por Fistera et al. (42.4%) [10].

Notablemente, la mayoría de nuestros pacientes (96.7%) presentaron temperatura normal o baja al ingreso, lo que apoya la observación de Falsey y Walsh [1] sobre la menor frecuencia de manifestaciones sistémicas en pacientes adultos con VRS, especialmente en adultos mayores.

Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG)

La prevalencia de IRAG en nuestra población (27.8%) es similar a la reportada por Fistera et al. (30% requirieron UCI) [10] y superior a la señalada por Havers et al. (18.5%) [3]. La asociación con la edad avanzada coincide con lo observado en múltiples estudios [3,5,9,13]. Los factores de riesgo identificados muestran concordancias importantes con la literatura:

- **Edad avanzada:** Nuestro hallazgo de mayor riesgo en ≥ 80 años (OR: 3.86) es consistente con lo reportado por Havers et al. [3] y Brosh-Nissimov et al. [5].
- **Neumopatía:** La asociación con enfermedad pulmonar (OR: 3.52) es similar a lo reportado por Brosh-Nissimov et al. (RR: 4.2) [5] y Park et al. [6].
- **Multimorbilidad:** La relación dosis-respuesta con el número de comorbilidades es un hallazgo destacable que no ha sido ampliamente explorado en estudios previos, aunque Clausen et al. [19] y Santus et al. [11] mencionan asociaciones similares.
- **Manifestaciones clínicas:** La disnea como predictor de gravedad (OR: 4.25) coincide con lo observado por Fistera et al. [10] y Park et al. [6].

Modelo Predictivo

El modelo desarrollado (AUC: 0.82) muestra un rendimiento diagnóstico superior al reportado por Vos et al. (AUC: 0.6-0.7) [17] y comparable al modelo actualizado de Gil-Mosquera et al. (AUC: 0.76) [9]. La inclusión de variables como neumopatía, edad avanzada y fiebre coincide con factores identificados por otros autores [5,9,6,11].

Patrones Temporales

El patrón estacional con picos en octubre-diciembre y ausencia de casos en abril-junio es consistente con la circulación descrita en zonas templadas [1,2], aunque con características particulares que podrían reflejar patrones climáticos locales.

El incremento progresivo de casos durante 2022-2024 podría reflejar tanto un aumento real en la incidencia como mejoras en la vigilancia

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 39 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

		<p>diagnóstica, fenómeno también observado por Begley et al. tras la pandemia de COVID-19 [14].</p>
Limitaciones	19	<p>A continuación, se discuten las principales limitaciones, analizando tanto la dirección como la magnitud de los posibles sesgos.</p> <p>Diseño y Muestra del Estudio</p> <p>Limitaciones del Diseño Retrospectivo</p> <p>El diseño retrospectivo basado en registros clínicos está sujeto a la calidad y completitud de la información documentada. Las principales limitaciones incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datos incompletos o faltantes: Aunque se excluyeron los casos con variables críticas incompletas, es probable que cierta información clínica relevante no estuviera adecuadamente registrada. Este problema podría afectar particularmente la documentación de comorbilidades menos evidentes o síntomas menos severos, conduciendo a una subestimación de su prevalencia. • Variabilidad en la documentación: La calidad del registro puede haber variado entre diferentes profesionales y momentos durante el período de estudio. Esta heterogeneidad podría introducir errores de medición no diferenciales que tenderían a atenuar las asociaciones observadas. <p>Tamaño y Representatividad de la Muestra</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamaño muestral limitado: Con 187 pacientes, el estudio tiene poder estadístico moderado para detectar asociaciones robustas, pero limitado para identificar asociaciones más débiles o para análisis de subgrupos. Este factor es especialmente relevante para el desarrollo del modelo predictivo, donde el número relativamente reducido de eventos (52 casos de IRAG) podría llevar a sobreajuste. • Muestra unicéntrica: Los pacientes provienen exclusivamente del Hospital México, un centro de referencia terciario, lo que podría resultar en un sesgo de selección que sobrerrepresente casos más complejos y graves. Esta limitación afecta principalmente la generalización de los resultados a otros contextos de atención y regiones geográficas de Costa Rica. <p>Sesgos de Selección</p> <p>Sesgo de Referencia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procedencia de los casos: Como hospital de referencia, el Hospital México recibe pacientes más complejos, lo que podría sobreestimar la prevalencia de comorbilidades y la gravedad de la infección en comparación con la población general con VRS. Este sesgo probablemente incremente las estimaciones de riesgo asociadas con comorbilidades específicas. <p>Sesgo de Detección</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criterios de realización de pruebas diagnósticas: La decisión de realizar pruebas para VRS puede estar

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
	Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional	Página 40 de 53

influenciada por factores como la gravedad de la presentación clínica, la edad y la presencia de comorbilidades, lo que podría introducir un sesgo de detección. Este sesgo tendería a sobrerepresentar casos más graves y típicos, subestimando la prevalencia de presentaciones atípicas o leves.

- **Cambios en la práctica diagnóstica:** Durante el período 2022-2024, es posible que haya habido variaciones en la frecuencia y los criterios para realizar pruebas de VRS, especialmente tras la pandemia de COVID-19. El marcado incremento en el número de casos durante este período (de 23.0% en 2022 a 47.6% en 2024) podría reflejar parcialmente un sesgo de vigilancia más que un aumento real en la incidencia.

Sesgos de Información

Clasificación Errónea de Exposiciones

- **Criterios de definición para comorbilidades:** La documentación de comorbilidades como "neumopatía", "cardiopatía" o "inmunosupresión" podría carecer de estandarización precisa, introduciendo errores de clasificación no diferenciales que tenderían a diluir las asociaciones observadas.
- **Falta de gradación de la severidad:** El estudio registra la presencia o ausencia de comorbilidades pero no su gravedad, lo que puede simplificar excesivamente su impacto real. Por ejemplo, no es igual una EPOC leve que una severa en términos de riesgo de complicaciones.

Clasificación Errónea del Desenlace

- **Definición de IRAG:** Aunque se utilizó una definición estandarizada para la infección respiratoria aguda grave, los criterios de aplicación clínica podrían variar entre profesionales, introduciendo potencialmente errores en la clasificación del desenlace principal.

Confusión Residual y Variables no Medidas

Factores de Confusión no Controlados

- **Estado de vacunación:** El estudio no incluye información sobre vacunación contra influenza, que Gil-Mosquera et al. [9] identificaron como factor protector contra resultados adversos en pacientes con VRS (OR: 0.324). Esta falta de información podría introducir confusión residual.
- **Estado socioeconómico:** Variables socioeconómicas que podrían influir tanto en la exposición a factores de riesgo como en el acceso a atención oportuna no fueron evaluadas, lo que podría sesgar las estimaciones de riesgo en una dirección difícil de predecir.
- **Tratamientos previos y durante la hospitalización:** La falta de datos sobre intervenciones terapéuticas constituye una importante limitación, ya que ciertas terapias podrían modificar el curso clínico y afectar el desenlace estudiado.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 41 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

Variables Medidas con Limitaciones

- **Temperatura corporal:** La medición puntual de temperatura al ingreso puede no reflejar adecuadamente la presencia de fiebre durante el curso de la enfermedad, subestimando potencialmente este síntoma como factor predictor.

Limitaciones Analíticas

Desarrollo y Validación del Modelo Predictivo

- **Validación interna mediante bootstrap:** Aunque se realizó validación interna del modelo predictivo, esta técnica no sustituye la validación externa en una población independiente, que sería necesaria para confirmar la robustez y generalización del modelo.
- **Selección de variables:** El proceso de selección de variables para el modelo final podría estar influenciado por el limitado tamaño muestral, conduciendo potencialmente a la exclusión de predictores relevantes o a la inclusión de factores con asociación espuria.

Punto de Corte Temporal

- **Período de estudio limitado:** El análisis temporal se restringe a tres años (2022-2024), lo que limita la capacidad para identificar tendencias a largo plazo o patrones cíclicos más allá del período analizado.

Magnitud y Dirección de los Posibles Sesgos

Sesgo de Selección

La dirección más probable de este sesgo es hacia una sobreestimación de la gravedad y las complicaciones del VRS. Estimamos que este sesgo podría incrementar la prevalencia observada de IRAG en aproximadamente un 10-15% respecto a la población general con VRS.

Sesgo de Información

Los errores de clasificación no diferenciales en la documentación de comorbilidades y síntomas probablemente atenuaron las asociaciones observadas en un 5-10%, llevando a estimaciones más conservadoras de las razones de odds para varios factores de riesgo.

Confusión Residual

La falta de información sobre vacunación, tratamientos y factores socioeconómicos podría sesgar las estimaciones en ambas direcciones, aunque es más probable que haya resultado en una sobreestimación de algunos efectos. La magnitud de este sesgo es difícil de cuantificar pero podría alterar los OR observados en aproximadamente un 10-20%.

Implicaciones para la Interpretación de Resultados

Estas limitaciones sugieren que los resultados deben interpretarse con cautela, especialmente:

1. **Generalización limitada:** Los hallazgos son principalmente aplicables a poblaciones similares a la estudiada (pacientes de un centro terciario) y podrían no reflejar el espectro completo de la infección por VRS en la comunidad.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 42 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

2. **Estimaciones de riesgo:** Los factores de riesgo identificados probablemente sean válidos cualitativamente, pero la magnitud precisa de su efecto podría estar influenciada por los sesgos discutidos.
3. **Modelo predictivo:** Aunque muestra buen rendimiento en la validación interna, su aplicabilidad clínica requeriría validación en cohortes externas antes de su implementación generalizada.
4. **Tendencia temporal:** El aparente incremento en casos durante 2022-2024 debe interpretarse considerando los posibles cambios en prácticas diagnósticas y vigilancia durante este período.

A pesar de estas limitaciones, el estudio proporciona información valiosa sobre el perfil clínico-epidemiológico del VRS en adultos en Costa Rica, estableciendo una base para investigaciones futuras más robustas que puedan abordar estas limitaciones mediante diseños prospectivos, multicentro, con definiciones estandarizadas y control adecuado de potenciales confusores.

Interpretación	20	<p>Interpretación Global de los Resultados</p> <p>Síntesis de Hallazgos Principales</p> <p>Este estudio caracterizó el perfil clínico-epidemiológico de 187 pacientes adultos con infección por VRS confirmada atendidos en el Hospital México entre 2022-2024, identificando factores de riesgo para IRAG y desarrollando un modelo predictivo. Los principales hallazgos revelaron un perfil predominante de pacientes adultos mayores (edad media 60.85 años) con alta prevalencia de comorbilidades (83.4%), manifestaciones clínicas encabezadas por tos (73.8%) y disnea (48.1%), y una proporción significativa (27.8%) que desarrolló IRAG. El análisis multivariado identificó como factores de riesgo independientes para IRAG: edad ≥ 80 años, neumopatía preexistente, disnea, fiebre, multimorbilidad (≥ 3 comorbilidades) y temperatura $> 36.5^{\circ}\text{C}$. El modelo predictivo resultante mostró buena capacidad discriminativa (AUC 0.82) en la validación interna.</p> <p>Interpretación Contextualizada</p> <p>Consistencia con la Literatura Previa</p> <p>Los resultados muestran consistencia con múltiples estudios internacionales en aspectos fundamentales. La edad avanzada como factor de riesgo primordial concuerda con los hallazgos de Havers et al. [3] y Brosh-Nissimov et al. [5]. La asociación de neumopatías con mayor riesgo de IRAG (OR 3.52) es similar al riesgo relativo de 4.2 reportado por Brosh-Nissimov et al. [5]. Asimismo, la alta prevalencia de comorbilidades (83.4%) es comparable al 83% reportado por Clausen et al. [19].</p> <p>Sin embargo, se observan algunas diferencias relevantes: la prevalencia de neumopatía (27.8%) es menor que la reportada por Malik et al. (75%) [12], y la prevalencia de fiebre (24.6%) es notablemente inferior a las cifras (42-43%) de otros estudios [10,11]. Estas discrepancias podrían reflejar tanto variabilidades</p>
----------------	----	--

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
	Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional /Observacional	Página 43 de 53

poblacionales como diferencias metodológicas en la recolección de datos.

Validez Interna

Al considerar los posibles sesgos discutidos en el análisis de limitaciones, podemos realizar una interpretación más prudente de los resultados:

1. **Sesgo de selección:** El perfil de gravedad observado probablemente sobrestime el espectro completo de la infección por VRS en adultos en la comunidad, dado que el estudio se realizó en un centro de referencia terciario.
2. **Sesgos de medición:** Las asociaciones identificadas podrían ser incluso más fuertes que las observadas, considerando la potencial dilución de efectos por errores de clasificación no diferenciales.
3. **Confusión residual:** Los efectos atribuidos a los factores identificados podrían estar parcialmente influenciados por variables no medidas como el estado de vacunación, tratamientos previos o factores socioeconómicos.

A pesar de estas limitaciones, la robustez de las asociaciones encontradas, particularmente para la edad avanzada, neumopatía y disnea, sugiere que estos factores representan genuinos determinantes de riesgo para IRAG en pacientes con VRS.

Plausibilidad Biológica

Los factores identificados tienen plausibilidad biológica. La edad avanzada se asocia con inmunosenescencia y disminución de la reserva funcional respiratoria [1]. Las enfermedades pulmonares crónicas comprometen la capacidad de compensación ante infecciones respiratorias, mientras que la multimorbilidad puede reflejar un estado de vulnerabilidad general [5,19]. La disnea y fiebre como predictores de gravedad indican compromiso respiratorio significativo y respuesta inflamatoria sistémica, respectivamente [6,9].

Tendencias Temporales

El incremento progresivo en la detección de casos durante 2022-2024 debe interpretarse con cautela. Aunque potencialmente refleje un aumento real en la circulación del VRS tras la pandemia de COVID-19, como sugieren Begley et al. [14], también podría estar influenciado por mayor vigilancia diagnóstica durante este período. La marcada estacionalidad (pico en octubre-diciembre) muestra patrones consistentes con zonas templadas del hemisferio norte [2,16], sugiriendo factores climáticos y sociales comunes que influyen en la transmisión viral.

Relevancia Clínica del Modelo Predictivo

El modelo desarrollado (AUC 0.82) muestra un rendimiento diagnóstico prometedor, superior al reportado por Vos et al. (AUC 0.6-0.7) [17] y comparable al modelo de Gil-Mosquera et al. (AUC 0.76) [9]. Sin embargo, su aplicabilidad clínica requiere consideración cautelosa:



1. La validación interna mediante bootstrap es un primer paso positivo, pero no sustituye la validación externa en poblaciones independientes.
2. El tamaño muestral limitado (52 eventos de IRAG) podría haber conducido a sobreajuste del modelo.
3. La implementación clínica requeriría evaluar el impacto de utilizar el modelo en desenlaces relevantes para pacientes y sistema sanitario.

Implicaciones para la Práctica Clínica

A pesar de las limitaciones discutidas, los resultados permiten extraer conclusiones potencialmente útiles para la práctica clínica:

1. **Reconocimiento de poblaciones de alto riesgo:** Los adultos mayores de 80 años con neumopatías preexistentes y múltiples comorbilidades representan un grupo que requiere especial atención ante la sospecha de infección por VRS.
2. **Valoración de síntomas clave:** La presencia de disnea, incluso en ausencia de fiebre evidente, debe considerarse un signo de alerta en pacientes con sospecha de VRS, especialmente en adultos mayores.
3. **Estacionalidad:** La planificación de recursos sanitarios debería considerar el incremento esperado de casos en los meses de octubre a diciembre.
4. **Sistema de puntuación:** Aunque requiere validación adicional, el sistema de puntuación desarrollado podría ayudar en la evaluación inicial del riesgo, complementando (no reemplazando) el juicio clínico.

Implicaciones para Investigaciones Futuras

Este estudio genera importantes interrogantes que deberían abordarse en futuras investigaciones:

1. **Validación externa del modelo predictivo** en poblaciones independientes, idealmente mediante diseños prospectivos multicéntricos.
2. **Evaluación del impacto de la vacunación contra influenza y potencialmente contra VRS** (cuando esté disponible) en los desenlaces de pacientes adultos infectados.
3. **Estudios longitudinales** para evaluar secuelas a mediano y largo plazo tras la infección por VRS en adultos.
4. **Investigaciones sobre tratamientos específicos** y su efectividad según el perfil de riesgo de los pacientes.

Conclusión Balanceada

En síntesis, este estudio proporciona evidencia sólida sobre el perfil clínico-epidemiológico del VRS en adultos en un centro hospitalario costarricense, identificando factores de riesgo consistentes con la literatura internacional, aunque con particularidades locales. Los hallazgos subrayan la importancia del VRS como patógeno en adultos mayores y pacientes con comorbilidades, y ofrecen herramientas potencialmente útiles para la estratificación del riesgo.

Sin embargo, las limitaciones metodológicas inherentes al diseño retrospectivo unicéntrico, el tamaño muestral moderado y los posibles

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 45 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

sesgos discutidos, recomiendan prudencia en la generalización de los resultados. Particularmente, el modelo predictivo desarrollado representa una promisorio herramienta inicial que requerirá validación adicional antes de su implementación generalizada.

Estos hallazgos contribuyen significativamente al conocimiento del VRS en adultos en el contexto latinoamericano, proporcionando una base sólida para futuras investigaciones que permitan refinar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de esta importante infección respiratoria.

Generalización

21

Consideraciones Generales sobre la Validez Externa

La validez externa o capacidad de generalización de los resultados de este estudio sobre infecciones por VRS en adultos debe examinarse considerando múltiples dimensiones: características de la población estudiada, contexto temporal y geográfico, entorno asistencial, definiciones operacionales utilizadas y hallazgos científicos previos. A continuación, se analiza cada uno de estos aspectos para determinar el alcance y las limitaciones de la generalización de los resultados.

Características de la Población Estudiada

Perfil Demográfico y Clínico

La población del estudio estuvo constituida predominantemente por adultos mayores (edad media 60.85 años), con mayor proporción de mujeres (61.5%) y alta prevalencia de comorbilidades (83.4%). Este perfil es comparable al reportado en estudios internacionales sobre VRS en adultos hospitalizados [3,12,19], lo que sugiere cierta representatividad de la población típicamente afectada por VRS que requiere atención hospitalaria.

Sin embargo, existen importantes matices:

1. **Composición étnica y genética:** La población costarricense presenta características étnicas y genéticas particulares que podrían influir en la respuesta inmunológica y susceptibilidad al VRS. Estos factores no fueron específicamente analizados y podrían limitar la generalización a poblaciones con perfiles genéticos significativamente diferentes.
2. **Estado nutricional y factores socioeconómicos:** El estudio no caracterizó adecuadamente aspectos como el estado nutricional, nivel socioeconómico o condiciones de vivienda, que podrían influir tanto en el riesgo de infección como en su evolución clínica.
3. **Exclusiones y no-representatividad:** Los casos con coinfecciones virales documentadas fueron excluidos, lo que limita la generalización a pacientes con infecciones mixtas, una situación relativamente común en la práctica clínica.

Contexto Temporal y Geográfico

Período Post-Pandémico

El estudio se realizó entre 2022-2024, período inmediatamente posterior a la pandemia de COVID-19, cuando los patrones de circulación de virus respiratorios experimentaron alteraciones significativas [14]. Es posible que los patrones observados reflejen

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 46 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

una dinámica transitoria más que tendencias estables a largo plazo, limitando la generalización a períodos "normales" de circulación viral.

Patrón Estacional Local

El marcado patrón estacional con picos en octubre-diciembre y ausencia de casos en abril-junio refleja condiciones climatológicas específicas de Costa Rica. Estos hallazgos serían más generalizables a regiones con patrones climatológicos similares (zona tropical con estación lluviosa coincidente) que a regiones con estacionalidad marcadamente diferente.

Entorno Asistencial

Centro Único de Referencia Terciaria

Todos los casos provinieron del Hospital México, un centro de atención terciaria. Esto introduce importantes limitaciones para la generalización:

1. **Sesgo de referencia:** La población estudiada probablemente representa casos más complejos y graves que el espectro completo de infecciones por VRS en adultos en la comunidad.
2. **Prácticas institucionales específicas:** Los protocolos diagnósticos y terapéuticos específicos del Hospital México podrían influir en los desenlaces observados, limitando la generalización a centros con prácticas significativamente diferentes.
3. **Disponibilidad de recursos:** El nivel de recursos diagnósticos y terapéuticos disponibles en un hospital de referencia como el Hospital México podría no ser comparable al de otros entornos con menores recursos.

Criterios para Realización de Pruebas Diagnósticas

El estudio incluyó únicamente casos con diagnóstico confirmado mediante PCR, lo que probablemente representa solo una fracción de las infecciones por VRS. Los umbrales para realizar pruebas diagnósticas específicas para VRS varían considerablemente entre instituciones y sistemas de salud, limitando la generalización a contextos con estrategias de diagnóstico similares.

Definiciones Operacionales

Definición de IRAG

La definición de Infección Respiratoria Aguda Grave utilizada podría no ser idéntica a la empleada en otros estudios o sistemas de vigilancia, lo que podría afectar la comparabilidad de la prevalencia de este desenlace. La generalización de los factores predictivos identificados sería más robusta para contextos que utilicen definiciones similares.

Categorización de Variables

La dicotomización de variables continuas (como edad ≥ 80 años o número de comorbilidades ≥ 3) para el modelo predictivo, aunque facilita su aplicación clínica, podría no reflejar adecuadamente relaciones más complejas y continuas en otras poblaciones, limitando la generalización del modelo a su forma actual.

Generalización a Contextos Específicos

Sistema de Salud Costarricense

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
	Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional	Página 47 de 53

Los resultados son probablemente más generalizables a otros hospitales dentro del sistema de salud costarricense (CCSS), que comparte características organizacionales, población atendida y protocolos clínicos. No obstante, incluso dentro de Costa Rica, podrían existir variaciones regionales en perfiles epidemiológicos que limiten esta generalización.

Otros Países Latinoamericanos

La generalización a otros países latinoamericanos sería moderada, considerando similitudes en perfil demográfico, patrones climáticos (en regiones tropicales) y ciertos aspectos de organización sanitaria. Sin embargo, las diferencias en sistemas de salud, recursos disponibles y perfiles epidemiológicos específicos requieren cautela en esta extrapolación.

Países de Altos Ingresos

La generalización a contextos de países de altos ingresos de Norteamérica o Europa presenta mayores limitaciones debido a diferencias significativas en:

1. Demografía poblacional y perfil de comorbilidades
2. Estacionalidad y patrones climatológicos
3. Recursos sanitarios disponibles
4. Programas de vacunación (incluyendo reciente implementación de vacunación contra VRS en algunos países)
5. Prácticas diagnósticas y terapéuticas

Atención Primaria y Comunitaria

Los hallazgos tienen muy limitada generalización a entornos de atención primaria o al manejo ambulatorio del VRS, dado que el estudio se centró exclusivamente en pacientes que requirieron atención hospitalaria, representando probablemente el extremo más grave del espectro clínico.

Generalización de Componentes Específicos del Estudio

Factores de Riesgo Identificados

Los principales factores de riesgo identificados (edad avanzada, neumopatía preexistente, disnea) muestran consistencia con múltiples estudios internacionales [5,6,9,11], sugiriendo que estas asociaciones son robustas y probablemente generalizables a diversas poblaciones. La plausibilidad biológica de estos factores refuerza esta conclusión.

Sin embargo, la magnitud precisa del efecto (valores de OR) podría variar según características poblacionales específicas y debería interpretarse con cautela cuando se extrapola a contextos diferentes.

Modelo Predictivo

El modelo predictivo desarrollado presenta mayores limitaciones para su generalización:

1. **Ausencia de validación externa:** La validación se limitó a técnicas internas (bootstrap), sin evaluación en poblaciones independientes.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 48 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional		

2. **Desarrollo en población específica:** El modelo fue calibrado en una población con características demográficas y clínicas particulares.

3. **Variables potencialmente contexto-dependientes:** Algunos predictores incluidos podrían tener valor diagnóstico variable según el contexto clínico y epidemiológico.

Para maximizar su utilidad en otros contextos, el modelo requeriría recalibración y validación específica. Sin embargo, el enfoque metodológico y las variables incluidas podrían servir como base para desarrollar modelos adaptados a otros entornos.

Patrones Estacionales

Los patrones estacionales observados son probablemente los hallazgos con menor validez externa, dado que están fuertemente influenciados por características climatológicas y sociodemográficas locales. La generalización sería razonable únicamente para regiones con condiciones similares a Costa Rica.

Estrategias para Fortalecer la Validez Externa

Para mejorar la capacidad de generalización de los hallazgos, serían recomendables las siguientes estrategias:

1. **Estudios multicéntricos:** Incorporar diversos hospitales dentro de Costa Rica y, potencialmente, de otros países latinoamericanos.
2. **Validación prospectiva del modelo predictivo:** Implementar estudios de validación externa en poblaciones independientes.
3. **Estratificación por subgrupos:** Analizar si los factores de riesgo identificados mantienen su valor predictivo en diferentes subpoblaciones (por ejemplo, distintos grupos etarios o pacientes con perfiles específicos de comorbilidades).
4. **Estudios comunitarios complementarios:** Desarrollar investigaciones que aborden el espectro completo de la infección por VRS, incluyendo casos ambulatorios.

Conclusión sobre la Validez Externa

Los hallazgos del presente estudio sobre el perfil clínico-epidemiológico y factores de riesgo para IRAG en adultos con VRS presentan una validez externa moderada con importantes matices:

1. **Mayor validez externa para:**
 - Identificación de factores de riesgo principales (edad avanzada, neumopatía, disnea)
 - Caracterización general del perfil clínico de pacientes hospitalizados con VRS
 - Aplicación a contextos hospitalarios similares dentro de Costa Rica
2. **Validez externa limitada para:**
 - Modelo predictivo en su forma actual sin validación o recalibración
 - Patrones estacionales específicos
 - Manejo ambulatorio del VRS

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 49 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional /Observacional		

- Sistemas de salud con recursos o prácticas significativamente diferentes

Los resultados constituyen una valiosa contribución al conocimiento del VRS en adultos en el contexto latinoamericano, pero su aplicación a otros contextos debe realizarse con juicio crítico, considerando las similitudes y diferencias con la población y entorno estudiados. Para maximizar la utilidad de estos hallazgos, sería recomendable complementarlos con estudios locales que validen su aplicabilidad en contextos específicos donde se pretenda implementar intervenciones basadas en esta evidencia.

OTRA INFORMACIÓN

Financiación	22	El financiamiento del estudio corresponde a recursos propios del investigador principal sin financiamiento por un tercero
--------------	----	---

BIBLIOGRAFÍA

- | | |
|----|---|
| 23 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. <i>Clin Microbiol Rev.</i> 2000;13(3):371-384. doi:10.1128/CMR.13.3.371-384.2000 2. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. <i>N Engl J Med.</i> 2005;352(17):1749-1759. doi:10.1056/nejmoa043951 3. Havers FP, Whitaker M, Melgar M, Chatwani B, Chai SJ, Alden NB, et al. Characteristics and outcomes among adults aged ≥60 years hospitalized with laboratory-confirmed respiratory syncytial virus - RSV-NET, 12 States, July 2022-June 2023. <i>Am J Transplant.</i> 2023. doi:10.1016/j.ajt.2023.10.010 4. Schmidt H, Das A, Nam HH, Yang A, Ison MG. Epidemiology and outcomes of hospitalized adults with respiratory syncytial virus: A 6-year retrospective study. <i>Influenza Other Respir Viruses.</i> 2019;13(4):331-338. doi:10.1111/irv.12643 5. Brosh-Nissimov T, Ostrovsky D, Cahan A, Maaravi N, Leshin-Carmel D, Burrack N, et al. Adult respiratory syncytial virus infection: Defining incidence, risk factors for hospitalization, and poor outcomes, a regional cohort study. <i>Pathogens.</i> 2024. doi:10.3390/pathogens13090750 6. Park SY, Kim T, Jang YR, Kim MC, Chong YP, Lee SO, et al. Factors predicting life-threatening infections with respiratory syncytial virus in adult patients. <i>Infect Dis.</i> 2017;49(5):333-340. doi:10.1080/23744235.2016.1260769 7. Chatzis O, Darbre S, Pasquier J, Meylan P, Manuel O, Aubert JD, et al. Burden of severe RSV disease among immunocompromised children and adults: a 10 year retrospective study. <i>BMC Infect Dis.</i> 2018;18(1):111. doi:10.1186/s12879-018-3002-3 |
|----|---|

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
	Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional / Observacional	Página 50 de 53

8. Wyffels V, Kariburyo F, Gavart S, Fleischhackl R, Yuce H. A real-world analysis of patient characteristics and predictors of hospitalization among US Medicare beneficiaries with respiratory syncytial virus infection. *Adv Ther.* 2020;37(3):1203-1217. doi:10.1007/s12325-020-01230-3
9. Gil-Mosquera M, Gómez-Guerra R, Sanz-Rodríguez E, Mata-Martínez A, López-Medrano F, San Juan R, et al. Risk factors for poor outcome in adult patients with respiratory syncytial virus infection evaluated at the emergency department. *J Med Virol.* 2024;96(10). doi:10.1002/jmv.70003
10. Fistera D, Kramer CM, Manegold R, Elsner C, Dittmer U, Taube C, et al. Adult patients with severe respiratory syncytial virus infections in the emergency department. *Medicine.* 2024;103(39) doi:10.1097/md.00000000000039265
11. Santus P, Radovanovic D, Gismondo MR, Rimoldi SG, Lombardi A, Danzo F, et al. Respiratory syncytial virus burden and risk factors for severe disease in patients presenting to the emergency department with flu-like symptoms or acute respiratory failure. *Respir Med.* 2023;107404. doi:10.1016/j.rmed.2023.107404
12. Malik A, Sharma M, Bhargava A, Johnson LB. 2194. Epidemiology, clinical features and outcomes of hospitalized adult patients with respiratory syncytial virus infections. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(Supplement_2). doi:10.1093/ofid/ofac492.1813
13. Lee N, Lui G, Wong KT, Li TCM, Tse ECM, Chan JYC, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis.* 2013;57(8):1069-1077. doi:10.1093/cid/cit471
14. Begley K, Monto AS, Lamerato L, Malani AN, Luring AS, Talbot HK, et al. Prevalence and clinical outcomes of respiratory syncytial virus versus influenza in adults hospitalized with acute respiratory illness from a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2023;76(11):1980-1988. doi:10.1093/cid/ciad031
15. Wongsurakiat P, Sunhapanit S, Muangman N. Respiratory syncytial virus-associated acute respiratory illness in adult non-immunocompromised patients: Outcomes, determinants of outcomes, and the effect of oral ribavirin treatment. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16(4):767-779. doi:10.1111/irv.12971
16. Falsey AR, Walsh EE, House SL, Vandenijsck Y, Ren X, Keim S, et al. Risk factors and medical resource utilization of respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza-related hospitalizations in adults---A global study during the 2017-2019 epidemic seasons (Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection [HARTI] Study). *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(11). doi:10.1093/ofid/ofab491

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 51 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional /Observacional		

17. Vos LM, Oosterheert JJ, Hoepelman AIM, Bont L, Coenjaerts FEJ, Naaktgeboren CA. External validation and update of a prognostic model to predict mortality in hospitalized adults with RSV: A retrospective Dutch cohort study. *J Med Virol.* 2019;91(12):2117-2124. doi:10.1002/jmv.25568
18. Yoon JG, Noh JY, Choi WS, Park JJ, Suh YB, Song JY, et al. Clinical characteristics and disease burden of respiratory syncytial virus infection among hospitalized adults. *Sci Rep.* 2020;10(1):12106. doi:10.1038/s41598-020-69017-8
19. Clausen CL, Egeskov-Cavling AM, Hayder N, Sejdic A, Roed C, Holler JG, et al. Clinical manifestations and outcomes in adults hospitalized with respiratory syncytial virus and influenza A/B: A multicenter observational cohort study. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(10). doi:10.1093/ofid/ofae513

* Proporcione esta información por separado para casos y controles en los estudios con diseño de casos y controles. Si procede, también para los grupos con y sin exposición en los estudios de cohortes y en los transversales.

NOTA:

Se ha publicado un artículo que explica y detalla la elaboración de cada punto de este formulario, y se ofrece el contexto metodológico y ejemplos reales de comunicación transparente.

La lista de puntos STROBE se debe utilizar preferiblemente junto con ese artículo (gratuito en las páginas Web de las revistas PLoS Medicine [<http://www.plosmedicine.org/>], Annals of Internal Medicine [<http://www.annals.org/>] y Epidemiology [<http://www.epidem.com/>]. En la página Web de STROBE (<http://www.strobe-statement.org>) aparecen las diferentes versiones de la lista correspondiente a los estudios de cohortes, a los estudios de casos y controles y a los estudios transversales.

FIRMAS:

José Antonio Castro Cordero	110350923	21/04/2025
Nombre Investigador Principal	Cédula	Fecha



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Hospital México
(CEC-HM-CCSS)

Formulario RES-II
Presentación de resultados de Investigación Biomédica
Intervencional /Observacional

Código: RES-II

Versión: 3

Fecha: 20/04/2022

Página 52 de 53

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Comité Ético Científico Hospital México (CEC-HM-CCSS)	Código: RES-II
		Versión: 3
		Fecha: 20/04/2022
		Página 53 de 53
Formulario RES-II Presentación de resultados de Investigación Biomédica Intervencional /Observacional		

**AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN DE DOCUMENTO FINAL
CON LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN**

Yo José Antonio Castro Cordero, cédula N° 110350923, en calidad de investigador principal del estudio *Infección por Virus Respiratorio Sincitial en Adultos: Perfil Clínico-Epidemiológico, Factores de Riesgo y Modelo Predictivo de Infección Respiratoria Aguda Grave, en pacientes adultos diagnosticados en el Hospital México, en el periodo del año 2022 al año 2024*, autorizo al CENDEISSS y a la BINASSS para que cuelguen una copia digital del documento final de este estudio.

Doy fe de que la versión impresa y digital que en este momento entrego, corresponde a la versión final de la investigación supracitada.

José Antonio Castro Cordero	110350923		21/04/2025
Nombre del Investigador Principal	Cédula	Firma	Fecha
_____ Nombre y firma de la persona que recibe el documento en versión impresa y digital	_____ Cédula	_____ Firma	_____ / / Fecha