

Artículo original

Gravedad de la infección por virus sincicial respiratorio en pacientes con factores de riesgo y sin ellos

Dres. Verónica Giubergia*, Gisela Martinchuk*, Nicolás Moreno*, Gonzalo Colombres*, Luis Parra*, Diana Viale** y Patricia Murtagh*

RESUMEN

Objetivo. Analizar diferentes variables de gravedad clínica en niños con factores de riesgo y sin ellos para enfermedad respiratoria por virus sincicial respiratorio en nuestro medio.

Población, material y métodos. Estudio retrospectivo de cohorte de historias clínicas de pacientes hospitalizados en el Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", con diagnóstico de infección respiratoria aguda baja por virus sincicial respiratorio entre 1998 y 1999. Se consideraron factores de riesgo: recién nacidos pretérmino \leq 34 semanas, prematuros \leq 6 meses al momento de la infección, recién nacidos de término \leq 45 días, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, displasia broncopulmonar, fibrosis quística y cardiopatías congénitas. Se dividió a la población en dos grupos: sin riesgo y con riesgo, y se evaluaron distintas variables.

Resultados. Se analizaron 461 pacientes. La edad media fue de 6,96 meses ($r=0,33$ a 23,8 y modo 1 m). La relación M/F fue de 1:0,8. Las formas clínicas de presentación más frecuentes fueron bronquiolititis 72,2% y neumonía 13,9%. Los pacientes sin riesgo fueron 57,3% y con riesgo, 42,7%. Los pacientes con riesgo tuvieron más días de internación ($p=0,001$), de oxigenoterapia ($p=0,001$) y mayor requerimiento de asistencia respiratoria mecánica y durante más días ($p=0,001$). La mortalidad del grupo fue 1,04%.

Conclusión. Los niños con infección por virus sincicial respiratorio con factores de riesgo requirieron mayor tiempo de internación, de oxigenoterapia y tuvieron mayor probabilidad de requerir asistencia respiratoria mecánica. Estos datos determinan en qué pacientes deberían implementarse medidas preventivas y terapéuticas más precoces para mejorar su evolución y pronóstico.

Palabras clave: virus sincicial respiratorio, factores personales de riesgo, variables de gravedad.

SUMMARY

Objective. The aim of this study was to analyze variables of severity of acute lower respiratory infections in groups with and without personal risk factors.

Population, material and methods. We conducted a retrospective cohort study. Medical charts of 461 patients admitted in Garrahan Hospital with infections by respiratory syncytial virus from 1998 to 1999 were examined. These risk factors were: preterm birth \leq 34 weeks, preterm birth \leq 6 months at the time of infection, \leq 45 days of age, chronic pulmonary obstructive postviral disease, bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis and congenital cardiopathies.

Results. The clinical presentations were bronchiolitis 72.2% and pneumonia 13.9%. Mean age was 6.96 months (r 0.33 to 23.8 and mode 1 m). Males: female ratio was 1:0.8. The patients with low personal risk factors were 57.3% and with high personal risk factors 42.7%. Both groups were compared regarding the variables: age low risk 7.27 vs. high risk 6.41 (p 0.073), days of admission 11.01 vs. 15.21 (p 0.001), days of oxygen 6.74 vs. 14.40 (p 0.001), days on assisted ventilation 14 vs. 29 (p 0.001) and number of patients on assisted ventilation 0.46 vs. 2.65 (p 0.001). The global mortality rate was 1.04%.

Conclusions. The group of patients with respiratory syncytial virus infection with personal risk factors required more days of hospitalization, days of oxygen and more probability of assisted ventilation. This data should be taken into account when considering prevention and treatment in respiratory syncytial virus infection to improve the prognosis of these patients.

Key words: respiratory syncytial virus infection, personal risk factors, severity variables.

INTRODUCCIÓN

El virus sincicial respiratorio (VSR) es el agente etiológico más frecuentemente aislado en niños menores de 2 años hospitalizados por infección respiratoria aguda baja (IRAB). Es el principal patógeno causante de bronquiolititis en el lactante pequeño. Es un virus de distribución universal y constituye el único agente capaz de causar epidemias anuales de enfermedad respiratoria,¹ es responsable de un importante aumento de las consultas hospitalarias durante los meses de invierno.²

El 50% de los niños adquiere la infección por VSR hacia los 12 meses de edad y a los 2 años, prácticamente todos han padecido la enfermedad. El 30-40% de ellos presenta compromiso del tracto respiratorio inferior, el 2,5% requiere hospitalización y menos de 1% fallece.²⁻⁵ Es la principal causa de bronquiolititis (60-80%) y de

* Neumonología.

** Virología.

Hospital de Pediatría
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
Combate de los Pozos 1881.
(1245) Ciudad
de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Verónica Giubergia
verogiubergia@hotmail.com

Aclaración de intereses:
no existió apoyo financiero
para la realización de
este trabajo.

neumonías (20-40%) en lactantes y niños pequeños, sus dos formas más comunes de presentación clínica.⁶ La infección ocurre más a menudo entre las 6 semanas y los 2 años pero la mayor incidencia se registra entre los 2 y los 6 meses de edad. En niños menores de 30 días, esta infección es poco frecuente y desarrolla formas atípicas de presentación como apnea, letargo, irritabilidad o rechazo del alimento.⁷ La mayor parte de los pacientes con infección aguda baja por VSR desarrollan habitualmente formas leves de enfermedad. En el 0,5 al 1,5%, la enfermedad puede ser moderada o grave y requiere hospitalización, oxígeno suplementario y, en los casos más graves asistencia respiratoria mecánica. Sólo un 1% de los pacientes internados por infección grave por VSR puede tener una evolución fatal.¹⁴ De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el VSR es el responsable de 4 millones de muertes infantiles anuales por infección respiratoria aguda baja.⁸

En el desarrollo de esta infección existen factores medioambientales y personales que aumentan el riesgo de padecer una enfermedad grave. La contaminación ambiental, el hacinamiento, la asistencia a guarderías, la exposición al humo de cigarrillo y madre adolescente o analfabeta son factores medioambientales que agravan la infección por VSR. Entre los factores de riesgo personales, la prematuridad, especialmente en los niños con edad gestacional \leq 34 semanas,

recién nacidos de término menores de 45 días, prematuros menores de 6 meses al momento de la infección, enfermedad pulmonar crónica como fibrosis quística (FQ), enfermedad pulmonar obstructiva crónica posviral (EPOC), displasia broncopulmonar (DBP), desnutrición, cardiopatías congénitas e inmunodeficiencias, incrementan el riesgo de infección respiratoria grave por VSR^{9,10} (Tabla 1).

El objetivo de este estudio fue analizar en nuestro medio diferentes variables de gravedad en niños internados menores de 2 años con factores personales de riesgo para la enfermedad respiratoria por VSR y sin ellos.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohorte, retrospectivo, en el que se evaluaron las historias clínicas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de IRAB por VSR en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Se tomó un período de estudio de dos años (1° de enero de 1998-31 de diciembre de 1999).¹⁰ Se incluyeron pacientes internados menores de 2 años. Se excluyeron aquellos niños que hubieran adquirido la infección en el hospital o que tuvieran inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. En todos los casos se documentó infección por VRS por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en aspirado nasofaríngeo (Light Diagnostics®-Chemicon International). Los datos se recolectaron en una planilla donde se registraron

TABLA 1. Factores de riesgo personales para enfermedad grave por VSR

Prematurez (\leq 34 semanas).
Edad \leq 45 días al momento de la infección.
Prematuro \leq 6 meses al momento de la infección.
Desnutrición.
Displasia broncopulmonar.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Fibrosis quística.
Cardiopatía congénita.
Inmunodeficiencia.
<i>The Journal of Respiratory Diseases for Pediatricians</i> 2000; (4): S1-S32.
<i>Consenso sobre infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Arch. argent. pediatr</i> 1996; 94(4): 274-288.

TABLA 2. Distribución de los factores personales de riesgo (n= 164)*

	Valores	
	n	%
Edad \leq 45 días al momento del diagnóstico	46	28
Prematuros \leq 34 semanas de edad gestacional	40	24)
Cardiopatías congénitas	42	25,6
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	15	9,1
Displasia broncopulmonar	12	7,3
Prematuro \leq 6 meses al momento de la IRAB	11	6,7
Fibrosis quística	1	0,6

*Los pacientes pueden presentar más de un factor de riesgo.

los antecedentes perinatales del niño, las características clínicas, radiológicas y el tratamiento instituido durante la infección en curso. Para el diagnóstico de las formas clínicas de presentación se utilizaron criterios clínicos y radiológicos de acuerdo con las definiciones establecidas en el Consenso de Infecciones Respiratorias Agudas Bajas en menores de 2 años de la Sociedad Argentina de Pediatría.¹⁰

Se consideraron los factores de riesgo para enfermedad grave por VSR publicados en la literatura^{9,10} que se mencionan en la *Tabla 1*.

Se dividió a la población en dos grupos: sin factores de riesgo (SR) y con factores de riesgo (CR) respectivamente. No se tomó en cuenta la desnutrición, ya que los registros para evaluar adecuadamente este parámetro no fueron fidedignos.

En ambos grupos se definieron distintas variables marcadoras de gravedad de la enfermedad: edad al momento de la IRAB, días de internación, días de tratamiento con oxígeno, número de pacientes que requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM), días de ARM y muerte.

Las variables analizadas tuvieron una distribución normal en la población, por lo que el análisis estadístico se efectuó mediante la prueba t de Student para dos muestras y comparación de proporciones mediante el programa estadístico Primer of Biostatistic (Versión 4). Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

En este estudio se analizaron las historias clínicas de 461 pacientes internados en el Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" con diagnóstico de IRAB por VSR durante los años 1998 y 1999. Setenta y siete niños, luego del diagnóstico, se derivaron a otros centros de atención, por lo que no se incluyeron en el análisis de las variables de gravedad.

La edad media de los todos los pacientes al momento del diagnóstico fue de 6,96 meses (rango 0,33-23,8 meses, modo 1 mes). El 52% eran menores de 6 meses con mayor frecuencia en el primer mes de vida. La distribución con relación al sexo (M/F) fue de 1:0,8. La bronquiolitis fue la forma clínica más frecuente (72,2%) y en segundo lugar, la neumonía (13,9%).

Se analizaron los factores de riesgo en los pacientes que no se derivaron a otros centros de atención (n 384). El 57,3% (n 220) correspondió a niños SR y el 42,7%, (n 164) a niños CR. La distribución de los factores de riesgo de gravedad se presenta en la *Tabla 2*. Se compararon ambos grupos y los pacientes CR estuvieron más días internados ($p=0,001$), el tratamiento con oxígeno fue más prolongado ($p=0,001$) y requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM) más frecuentemente ($p=0,001$), con mayor cantidad de días ($p=0,001$) que los niños SR. No se encontraron diferencias significativas relacionadas con la edad de inicio de la infección ($p=0,073$) ni con la mortalidad ($p=0,60$), en este último caso por el bajo número de pacientes fallecidos en la población estudiada (n= 384), con un mortalidad de 1,04% (*Tabla 3*).

CONCLUSIÓN

En nuestra población, los niños internados con IRAB por VSR con factores de riesgo desarrollaron mayor morbilidad durante la infección. La internación fue más prolongada, recibieron más días de tratamiento con oxígeno y mayor número de pacientes requirieron cuidados intensivos con más días de ARM. No hubo diferencias significativas relacionadas con la edad de inicio de la infección respiratoria. La mortalidad fue similar en ambos grupos.

DISCUSIÓN

La infección respiratoria por VSR es altamente prevalente año tras año en los niños pequeños¹⁰ y se ha publicado numerosa bi-

TABLA 3. Análisis de las variables de gravedad en niños con factores de riesgo y sin ellos*

Variables	Sin Riesgo (SR) (n 220)	Con Riesgo (CR) (n 164)	Valor de p	Odds Ratio
Edad (meses)	7,27	6,41	0,073	
Días de internación	11,01	15,21	0,001	
Días de oxígeno	6,74	14,40	0,001	
ARM (pacientes)	14	29	0,001	3,16 (IC 95% 1,61-6,20)
Días de ARM	0,46	2,65	0,001	
Muerte (pacientes)	1	3	0,60	4,08 (IC 95% 0,42-39)

ARM: asistencia respiratoria mecánica.

*Se aplicó la prueba t de Student para dos muestras y se calculó el odds ratio para variables dicotómicas. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$.

bliografía en grupos de pacientes con riesgo de desarrollo de enfermedad grave por VSR.^{9-12,14} La importancia epidemiológica de estudios como éste radica en la posibilidad de identificar en nuestro medio grupos en riesgo de padecer una enfermedad grave y evaluar su evolución.

En nuestra población, el 42,7% correspondió a niños con riesgo de desarrollar enfermedad grave por VRS. Este grupo permaneció más días internado, el tratamiento con oxígeno fue más prolongado y requirieron ARM más frecuentemente, con mayor cantidad de días que los niños sin riesgo. No se encontraron diferencias significativas relacionadas con la edad de inicio de la infección ni con la mortalidad, debido a que fallecieron sólo 4 pacientes. Debido a las características de este estudio que fue retrospectivo, determinados factores de riesgo como la desnutrición, descrita en otra serie como factor de riesgo de gravedad, no pudo evaluarse por la falta de datos fidedignos en las historias clínicas analizadas.

En un estudio publicado¹⁵ de un grupo de recién nacidos sanos menores de 30 días internados con IRAB por VSR, el 35% requirió cuidados intensivos con ARM, lo que evidencia la elevada morbilidad de la infección en este grupo etario.

En la displasia broncopulmonar, la incidencia de hospitalización por infección por VSR estimada en prematuros \leq 32 semanas es del 11,2%, incrementándose con menor edad gestacional.¹² Este grupo tiene mayor requerimiento de oxigenoterapia y más admisiones a unidad de cuidados intensivos con ARM que los niños nacidos a término.^{13,14,16} Los pacientes con cardiopatías congénitas también tienen mayor riesgo de infección grave por VSR, y requieren cuidados intensivos cuatro veces más frecuentemente, con un índice de mortalidad del 37% comparado con el 1,5% del grupo de niños sin cardiopatías. Esto demuestra el alto riesgo de enfermedad fatal por VSR.¹⁷ En los niños con enfermedades pulmonares crónicas (FQ, EPOC o DBP) las infecciones por VSR fueron más prolongadas, con mayor requerimiento de oxígeno durante la internación.^{13,18,19}

Existen numerosas razones por las cuales los niños de menor edad tienen mayor probabilidad de desarrollar IRAB grave. Esto se debe a ciertas características anató-

micas y fisiológicas del aparato respiratorio del niño pequeño que son diferentes al del niño mayor o del adulto. Las vías aéreas son más pequeñas, pero fundamentalmente el espesor de la pared es mayor en relación a su diámetro; la pared está constituida por una submucosa más laxa y con más facilidad para aumentar su grosor por edema o infiltrados celulares, lo que facilita la obstrucción bronquial o el cierre precoz de la vía aérea. La principal diferencia entre el sistema respiratorio del niño pequeño y el adulto es la *distensibilidad*: el niño tiene un pulmón más rígido, menos complaciente, con menor cantidad de fibras elásticas y menor superficie alveolar; la curvatura diafragmática es menor, con poco desarrollo muscular y de las estructuras óseas del tórax. Esto genera una presión pleural menos negativa que determina que las vías aéreas puedan cerrarse aun con el niño respirando a volumen corriente.

Todas estas características se hacen evidentes cuando menor es el niño o cuando ha padecido una noxa en el período neonatal, generando más fácilmente trastornos de ventilación/perfusión con mayor tendencia a la hipoxemia e insuficiencia respiratoria. Existen diversos mecanismos de compensación por los cuales el lactante intenta suplir este déficit funcional pero que, finalmente, producen fatiga muscular durante los episodios de dificultad respiratoria prolongada y desarrollan rápidamente fallo respiratorio durante la infección por VSR.

La identificación inmediata de un paciente con IRAB por VSR con riesgo de padecer enfermedad grave permitirá implementar medidas terapéuticas más precozmente en el momento del diagnóstico.

Por otro lado, en las épocas de epidemia por VSR (mayo-septiembre) es imperativo hacer prevención de la infección extremando el cuidado en estos pacientes con riesgo, evitando el contacto con niños ya infectados (jardines maternas, áreas de emergencia, infección intrahospitalaria).

Con el conocimiento de estos datos no sólo podrá adecuarse la atención primaria sino que también se podrá decidir una oportuna derivación a centros de mayor complejidad para su tratamiento. Esto permitirá mejorar el pronóstico de los pacientes afectados al disminuir la morbilidad de esta pato-

logía, optimizando, además, los costos que su atención genera para la salud pública. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Everard M. Acute bronchiolitis and pneumonia in infancy resulting from the respiratory syncytial virus. *Pediatric Respiratory Medicine*. 1st ed: Taussig-Landau, 1999: 580-595.
2. Prober C, Wang E. Reducing the morbidity of lower respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus: still no answer. *Pediatrics* 1997; 99(3): 472-474.
3. Wright H, Taussig L, Ray C. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989; 129(6):1232-46.
4. Darville T, Yamauchi T. Respiratory syncytial virus. *Pediatr Rev* 1998; 19:126-132.
5. Dubois B, Ray G. Viral infections of the lower respiratory tract. *Pediatric Respiratory Medicine* 1st ed: Taussig-Landau, 1999; 573-579.
6. Murtagh P, Halac A, Avila M, Salomon H, Wissenbacher M. Acute lower respiratory infection in Argentinean children: 40 month clinical and epidemiological study. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16(1): 1-8.
7. Meissner HC. Economic impact of viral respiratory disease in children. *J Pediatr* 1994; 124(5 Pt 2): 517-21.
8. Garenne M, Ronsmans C, Campbell H. The magnitude of mortality from acute respiratory infections in children under 5 years in developing countries. *World Health Stat Q* 1992; 45(2-3):180-91.
9. Carbonel X, Cohen A, Faroux B, Kimpen J, Lacaze-Masmonteil T, Law B, Piedimonte G, Resch B, Sigurs N. Recent developments in RSV disease. *J Respir Dis Pediatr* 2000; (4):S1-S32.
10. Ferrero F., et al. Consenso sobre infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Recomendaciones para su manejo. *Arch.argent.pediatr* 1996; 94(4):274-288.
11. Clark S, Beresford M, Subhedar N, Shaw N. Respiratory syncytial virus infection in high-risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child* 2000; 83:313-316.
12. Steens T, Sinkin R, Hall C, Maniscalco W, McConnochie K. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 week's gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(1): 55-61.
13. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigator Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC)*. *J Pediatr* 1992; 121(3): 248-254.
14. Meert K, Heidemann S, Abella B, Sarniak A. Does prematurity alter the course of syncytial virus infection? *Crit Care Med* 1990; 18(12):1357-1359.
15. Rodríguez S, Bauer G, Zerrillo M, Spósito S. Infección por virus sincicial respiratorio en recién nacidos. *Arch.argent.pediatr.* 2002; 100(5):386-393.
16. Meert K, Heidemann S, Lieh-Lai M, Sarniak A. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections in healthy versus previously compromised host. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7(3):167-70.
17. McDonald N, Hall C, Suffin S, Alexon C, Harris P, Manning J. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982; 300:397-400.
18. Hiatt P, Grace S, Kozinetz C, Raboudi S, Treece D, Taber L, Piedra P. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1999; 103:619-26.
19. Abman S, Ogle J, Butler-Simon N, Rumack C, Accurso F. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1988; 113:826-30.