

## ARTICULO ORIGINAL

**Factores de riesgo asociados a la severidad en cuadros de Infección Respiratoria Aguda por Virus Sincitial Respiratorio (VSR) en niños menores de 2 años en un hospital de referencia de Asunción, Paraguay.****Risk factors associated with the severity of Acute Respiratory Infection cases by the Respiratory Syncytial Virus (RSV) in children under 2 years in a referral hospital of Asuncion, Paraguay****Battaglia S<sup>1,2</sup>, Von Horoch M<sup>1,2</sup>, Cabello MA<sup>1,4</sup>, Vázquez C<sup>3</sup>, Allende I<sup>1</sup>**

1. Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS) 2. Hospital Central del Instituto de Previsión Social. 3. Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP). 4. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS.UNA)

**RESUMEN**

La severidad de las infecciones por VSR en lactantes varía de subclínica a una afección respiratoria baja grave que requiere hospitalización, manejo en cuidado intensivo y puede ser causa de muerte. El objetivo fue analizar el valor predictivo de algunas variables de gravedad en la severidad de cuadros respiratorios por VSR en lactantes con factores de riesgo. Estudio de cohorte histórica. Pacientes internados < de 2 años en el HC-IPS por infección respiratoria aguda baja por VSR en el periodo del 1 mayo al 31 de julio de 2012. Se consideraron factores de riesgo: prematurez, edad < 3 meses, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatías congénitas, inmunodeficiencia y desnutrición; los grupos se formaron de acuerdo a la presencia o no de éstos. Se analizaron 54 historias clínicas. La mediana de edad fue de 5 meses (rango 0,4 a 23), el predominio fue masculino con 72,2% (39). La forma clínica más frecuente fue bronquiolitis (50%). El 48,1% (26) presentaba algún factor de riesgo. Los pacientes con riesgo se asocian a una mayor necesidad de oxigenoterapia y requerimiento de UCI además presentaron más días de internación ( $p=0,002$ ) y de oxigenoterapia ( $p=0,002$ ). Los resultados obtenidos ponen en evidencia que la asociación de una comorbilidad constituye un factor agravante en el pronóstico de estos pacientes con infección por VSR.

**Palabras Claves:** Virus Sincitial Respiratorio, factores de riesgo, severidad

**ABSTRACT**

Severity of RSV infections in children ranges from subclinical to severe lower respiratory disease requiring hospitalization, intensive care management and can cause death. The objective was to analyze the predictive value of some variables of severity in respiratory diseases caused by RSV in breastfed babies with risk factors. Historical cohort study of patients under 2 years of age admitted in the HC-IPS for acute RSV lower respiratory infection from May 1 to 31 July, 2012. These were considered risk factors: prematurity, age under 3 months, chronic obstructive pulmonary disease, congenital heart disease, immunodeficiency and malnutrition. Groups were formed according to the presence or absence of the risk factors. Fifty four medical records were analyzed. The median age was 5 months (range 0.4 to 23), the majority 72.2% (39) was male. The most frequent

\*Autor Correspondiente: **Dra. Agueda Cabello**. Dirección General de Vigilancia de la Salud. Pettrossi y Constitución.

Email: aguedacabello@yahoo.com. Fecha de recepción: Agosto de 2012, Fecha de aceptación: Octubre de 2012

clinical form was bronchiolitis (50%) and 48.1% (26) had some risk factor. Patients at risk were associated with an increased need for oxygen therapy and ICU requirement and also had more days of hospitalization ( $p = 0.002$ ) and oxygen therapy ( $p = 0.002$ ). Our results provide evidence that the association of a comorbidity is an aggravating factor in the prognosis of patients with an RSV infection.

**Keywords:** Respiratory Syncytial Virus, risk factors, severity

## INTRODUCCIÓN

El Virus Sincicial Respiratorio es un virus de distribución universal y constituye el único agente capaz de causar epidemias anuales de enfermedad respiratoria; por lo que es responsable del incremento de consultas hospitalarias y hospitalizaciones sobre todo durante la época invernal<sup>1</sup>, si bien en nuestro país se ha visto circulación del mismo incluso en periodo otoñal y altas temperaturas.<sup>2</sup>

La severidad de las infecciones por virus respiratorio sincicial (VRS) en lactantes varía de subclínica a una afección respiratoria baja grave que requiere hospitalización, manejo en cuidado intensivo y eventualmente puede ser causa de muerte. Algunos niños son más propensos que otros a una evolución más severa de la enfermedad, lo que parece estar determinado por una compleja interacción de factores entre los cuales los más determinantes son la corta edad, el antecedente de prematurez, la presencia de enfermedad pulmonar crónica y cardiopatías congénitas.<sup>1-6</sup>

El VSR es la principal causa de bronquiolitis (60-80%) y neumonías (20-40%) en lactantes y niños pequeños, sus dos formas más comunes de presentación clínica,<sup>7</sup> y uno de los factores más determinantes en el incremento del censo de los hospitales durante los meses de invierno.<sup>8</sup>

Los pacientes con hiperreactividad bronquial, antecedentes familiares de asma y alergia, están más predispuestos.<sup>9</sup> El bajo peso al nacer, la desnutrición, la ausencia de lactancia materna,<sup>10</sup> la polución ambiental y el humo del cigarro, son considerados factores de riesgo, así como la displasia broncopulmonar<sup>11</sup>, la fibrosis quística, las malformaciones congénitas pulmonares y cardiovasculares. Igualmente, las afecciones neuromusculares e inmunodeficiencias<sup>12</sup> también son factores de riesgo que deben tenerse en cuenta.

El objetivo de este trabajo fue analizar el valor predictivo de algunas variables de gravedad en la severidad de cuadros respiratorios por VSR en lactantes con factores de riesgo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte histórica de pacientes internados menores de 2 años en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social por infección respiratoria aguda baja debida a VSR notificados como casos de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) en un periodo de 3 meses (1 mayo al 31 de julio de 2012).

Los datos se recolectaron en una planilla donde se registraron el antecedente perinatal del niño como ser Edad gestacional, sus medidas antropométricas (Peso/edad) al ingreso y características clínicas de la infección en curso como fecha de inicio del cuadro, fecha de hospitalización, diagnóstico de ingreso y presencia de comorbilidades y/o factores de riesgo, además de días de internación, requerimiento de oxígeno, de UCI, de asistencia respiratoria mecánica y tipo de alta: vivo u óbito.

Se consideraron como factores de riesgo para enfermedad severa: prematurez (< 37 semanas de edad gestacional) edad menor a 3 meses, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatías congénitas, inmunodeficiencia por enfermedad o tratamiento inmunosupresor y desnutrición (Peso/Edad < -2 DE); los grupos se formaron de acuerdo a la presencia o no de estos factores de riesgo.

Las variables estudiadas en ambos grupos fueron: edad, sexo, diagnóstico al ingreso, tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y la hospitalización, y las variables de severidad: días de internación, requerimiento de oxígeno suplementario, requerimiento de UCI, requerimiento de ARM, días de ARM y muerte.

La infección por VSR fue detectada en todos los casos por Inmunofluorescencia indirecta de muestras tomadas por hisopado o aspirado nasofaríngeo cuyo procesamiento se llevó a cabo en el Laboratorio Central de Salud Pública.

**Colecta de Muestras:** muestras de hisopado nasal y faríngeo, fueron recolectados en medio de transporte viral comercial, conservados a 4°C y remitidas en forma refrigerada al LCSP dentro de las 72 horas después de su recolección. En pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, se recolectaron otros tipos de muestras como: aspirados nasofaríngeos, aspirados traqueales, y lavados bronquioalveolares. Posteriormente, estas muestras son fraccionadas en alícuotas para la realización de Inmunofluorescencia, cultivo celular y pruebas moleculares.

**Detección de Virus Respiratorios por Inmunofluorescencia Indirecta (IFI):** se realizó mediante la detección de antígenos de virus parainfluenza 1/2/3 (PIV), virus respiratorio sincicial (VRS) y adenovirus (AdV) en las secreciones respiratorias por la técnica de inmunofluorescencia indirecta, utilizando anticuerpos monoclonales específicos disponibles comercialmente (Respiratory Panel, Milipore, USA). La lectura se realizó con microscopio de epi-iluminación Nikon con lámpara de halógeno, y se consideró un resultado positivo cuando se observaron por lo menos 2 células con inclusiones fluorescentes características en todo el pocillo <sup>2,3</sup>

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS (Statistical Package of Social Science) versión 16.0. Se utilizó la prueba paramétrica ANOVA de un factor para las variables cuantitativas y la prueba de Fisher para las variables dicotómicas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se analizaron 54 historias clínicas de pacientes internados en el Servicio de Pediatría del Hospital Central del IPS notificados como casos de IRAG con diagnóstico de Infección respiratoria aguda baja por VSR durante los meses de mayo, junio y julio del 2012.

La mediana de edad de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 5 meses (rango 0,4 a 23 meses). El 53,7% eran menores de 6 meses. Con relación al sexo, el predominio fue masculino con 72,2% (39). La forma clínica más frecuente al ingreso fue bronquiolitis (50%) y luego la neumonía (46,2%). El 48,1% (26) de los pacientes presentaba algún factor de riesgo de gravedad (*Tabla 1*). Uno de los 26 pacientes presentaba además de la edad menor a 3 meses, otros dos factores de riesgo como ser prematuridad y desnutrición.

**Tabla 1.** Distribución de los Factores de Riesgo en los Lactantes estudiados. n=26

	n	%
Edad menor a 3 meses	21	75%
Prematurez	1	3,57%
Cardiopatías congénitas	1	3,57%
Enf. Pulmonar Crónica	2	7,14%
Desnutrición	3	10,71%

**Obs:** Los pacientes pueden tener más de un factor de riesgo

Se compararon ambos grupos; los que poseían al menos un factor de riesgo y los que no poseían ningún factor de riesgo y se analizaron algunas variables de gravedad. Se encontró una asociación positiva en los pacientes con factores de riesgo con respecto a la necesidad de oxigenoterapia y el requerimiento de UCI (*Tabla 2*).

**Tabla 2.** Riesgo relativo para Necesidad de Oxigenoterapia e Ingreso a UCI en los lactantes según presencia de factores de riesgo.

	RR	IC 95%
Factor de Riesgo/ Necesidad de Oxigenoterapia	2,22	1,33-3,708
Factor de Riesgo/Requerimiento de UCI	1,19	0,97-1,45

Los pacientes con factores de riesgo presentaban más días de internación ( $p = 0,002$ ) y más días de oxigenoterapia ( $p = 0,002$ ). No se encontraron diferencias significativas relacionadas con el requerimiento de UCI ( $p = 0,095$ ) ni con el requerimiento de ARM ( $p = 0,095$ ). No se registró ninguna muerte en los pacientes estudiados. (*Tabla 3*)

**Tabla 3.** Análisis de variables de gravedad en los pacientes con factores de riesgo y sin factores de riesgo

Variables	Sin riesgo n=28	Con riesgo n=26	Valor de p
Días de internación *	3.57	7.38	0.002
Días de oxigenoterapia*	0.61	3.08	0.002
Requerimiento de UCI+	1(3.57%)	5 (19,23%)	0.095
Requerimiento de ARM+	1 (3.57%)	5 (19,23%)	0.095

Se utilizó la prueba de \*ANOVA de un factor para el análisis de días de internación y de oxigenoterapia y la prueba de Fisher para las variables dicotómicas

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio los pacientes con factores de riesgo representados en su mayoría conformados por menores de 3 meses de edad, fueron los que presentaron internaciones más prolongadas y más días de oxigenoterapia, si bien existen estudios<sup>12,13</sup> en los cuales la edad no confiere un riesgo aumentado para la gravedad de la enfermedad, existen otros<sup>14, 15</sup> en los cuales existe un riesgo significativo sobre todo en menores de 6 semanas. Se observó un predominio del sexo masculino de acuerdo con otros estudios<sup>16, 17</sup> que establecen mayor riesgo de ingreso hospitalario, no encontrándose sin embargo mayor riesgo de requerimiento de UCI o necesidad de oxigenoterapia.

Con respecto a las formas clínicas, la más frecuente fue la bronquiolitis sin embargo se evidenció un elevado porcentaje de neumonías (46%) menor al encontrado en Argentina, México y Bangladesh.<sup>1, 18,19</sup>

Muchos investigadores han descrito que la presencia de factores de riesgo aumentan la posibilidad de hospitalización y la severidad de la enfermedad en niños pequeños con Infección respiratoria por VSR<sup>12,20-22</sup>, en el presente trabajo se encontró que la presencia de alguna comorbilidad o factor de riesgo predice la mala evolución en estos pacientes ya que los mismos muestran un mayor requerimiento de oxigenoterapia, ingreso a unidad de cuidados intensivos con estadía hospitalaria más prolongada.

En conclusión, la asociación de una comorbilidad constituye un factor agravante en el pronóstico de los pacientes menores de 2 años de edad con infección por VSR. La necesidad de oxigenoterapia y el requerimiento de UCI fueron mayores en aquellos pacientes con factores de riesgo así como una internación más prolongada y con más días de oxigenoterapia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Giubergia V, Martinchuk G, Moreno N, Colombres G, Parra L, D Viale, et al. Gravedad de la infección por virus sincicial respiratorio en pacientes con factores de riesgo y sin ellos. Arch.argent.pediatr 2004; 102(5).
2. Vigilancia Intensificada de IRAG. Distribución de Virus influenza y otros virus respiratorios según semana epidemiológica. SE 1-51. Paraguay. Boletín epidemiológico y semanal. DGVS. MSPyBS. Edición 49: 16.
3. Victora CG. Factores de riesgo en las IRA bajas. En: Benguigui Y, López FJ, Schmunis G, Yunis J, editores. Infecciones respiratorias en niños. Washington, DC. OPS 1997; 45-63.
4. Zamorano A, Márquez S, Aranguiz JL, Bedregal P, Sánchez I. Relación entre bronquiolitis aguda con factores climáticos y contaminación ambiental. RevMéd Chile 2003; 131: 1117-22.
5. Barría M, Calvo G M. Factores asociados a infecciones respiratorias dentro de los tres primeros meses de vida. Rev. chil. pediatr. 2008 Jun; 79(3): 281-289. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062008000300006&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000300006&lng=es). doi: 10.4067/S0370-41062008000300006.
6. Prieto Herrera María Eulalia, Russ Durán Guadalupe, ReitorLandrian Lorena. Factores de riesgo de infecciones respiratorias agudas en menores de 5 años. Rev Cubana Med Gen Integr 2000 Abr; 16(2): 160-164. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252000000200010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000200010&lng=es)
7. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. Respir Care. 2003; 48:208-31.
8. Martínez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. Proc Am Thorac Soc. 2005;2:157-61.
9. Cilla G, Sarasua A, Montes M, Arostegui N, Vicente D, Pérez-Yarza EG, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. Epidemiol Infect. 2006;134:506-13.
10. Bauer G, Dussel V, Fariña D, Rodríguez S. Infección por virus sincicial respiratorio en poblaciones vulnerables: riesgo biológico contra riesgo social. Arch.argent.pediatr 2005; 103(3).
11. Lindblom A, Bhadri V, Söderhäll S, Ohrmalm L, Wong M, Norbeck, et al . Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. J Clin Virol 2010; 47: 234-7.
12. Wang EE, Law BJ, Stephens D, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. J Pediatr 1995; 126:212-9
13. García G, Schwartzman S, Pérez M, Factores de riesgo para mala evolución en niños hospitalizados por infección respiratoria baja causada por virus sincicial respiratorio. Arch.argent.pediatr 2006; 104(1):23-29.
14. Tissing WJ, van Steensel-Moll HA, Offringa M. Risk factors for mechanical ventilation in respiratory syncytial virus infection. Eur J Pediatr 1993; 152(2):125-7.
15. García ML, Ordoñas M, Calvo Rey C, González Álvarez MI, Aguilar Ruiz J, Arregui Sierra A, et al. Infecciones virales de vías respiratorias inferiores en lactantes hospitalizados: etiología, características clínicas y factores de riesgo. AnEspPediatr 2001; 55:101-07.
16. Piñero Fernández JA, S. Alfayate Migueléz S, Menasalvas Ruiz A, Salvador García C, Moreno Docón A, Sánchez-Solís de Querol M. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de lactantes hospitalizados por bronquiolitis. AnPediatr (Barc). 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.05.007>.
17. Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. Pediatrics. 2008; 122:1196---203.
18. Homaira N, Luby SP, Petri WA, Vainionpaa R, Rahman M, Kamal Hossain C et al. Incidence of Respiratory Virus-Associated Pneumonia in Urban Poor Young Children of Dhaka, Bangladesh, 2009–2011. PLoS ONE 2012; 7(2): e32056. doi:10.1371/journal.pone.0032056.

- 19.Wong-Chew RM, Farfán-Quiroz R, Sánchez-Huerta JL, Nava-Frías M, Casasola-Flores J, Santos-Preciado JI. Frecuencia de virus respiratorios y características clínicas de niños que acuden a un hospital en México. *Salud Publica Mex* 2010;52:528-532.
- 20.Weisman LE. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S33-S39.
- 21.Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S40-S45.
- 22.Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatric Infect Dis J.* 2003;22:483-89.