



**MAGISTER EN CIENCIAS MÉDICAS CON MENCIÓN EN IIH Y EPIDEMIOLOGÍA
HOSPITALARIA**

Tesis

Factores de riesgo asociados a Infecciones respiratorias agudas graves por virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes hospitalizados en el Hospital de Niños "Dr.

Roberto Gilbert Elizalde. 2011- 2014

Alumno: Mildred Patricia Zambrano Leal

Resumen

Introducción: Las infecciones respiratorias agudas (IRA) constituyen una de las causas frecuentes de consulta en pediatría, pudiendo presentar complicaciones en grupos de riesgo. El virus Sincitial Respiratorio (VSR) se identifica como el germen más importante causante de infección del tracto respiratorio inferior en lactantes y preescolares, se ha descrito que puede causar devastadoras infecciones en grupos de riesgo.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar factores de riesgo asociados a la gravedad de la infección por virus Sincitial respiratorio en casos confirmados de Infección respiratoria aguda grave (IRAG)

Métodos: Se trata de un estudio De casos y controles. Se obtienen datos de los registros de vigilancia epidemiológica de IRAG del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde. Se realizó un estudio de casos y controles en 2087 pacientes con criterios clínicos para infección respiratoria aguda grave, con pruebas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) para estudio de virus respiratorios en el periodo 2011 – 2014. Los datos se analizaron en el programa estadístico SPSS Inc. Versión 22.0. Se utiliza la aplicación Meta – DiSc versión 1.4 para la elaboración del diagrama de Forest.

Resultados: Se reportan 614 pacientes con pruebas de IFI positivas, de los cuales 415 pacientes tuvieron pruebas de IFI positivas para Virus Sincitial respiratorio (VSR), los que

integran la presente serie; se clasificaron dos grupos distribuidos de la siguiente forma: Casos: 415 con VSR y 199 controles con IFI positivas para otros virus respiratorios.

Agradecimientos

A Dios por haberme concedido tantas bendiciones juntas.

A mi familia, por el amor que todo lo puede.

Al Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E., por el apoyo para poder realizar esta maestría.

Al Dr. Peter Mc Coll, profesor guía de tesis, por su asesoramiento a la realización de la misma.

Agradecimiento eterno a los Profesores Patricio Nercelles y Pola Brenner por los conocimientos impartidos.

A la Universidad de Valparaíso por la oportunidad en la formación profesional.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág
1 Formulación del problema	
1.1 Planteamiento del problema	6
1.2 Justificación	9
1.3 Pregunta de investigación	10
2 Marco teórico	10
3 Hipótesis	14
4 Objetivos	14
4.1 Objetivo general	14
4.2 Objetivos específicos	14
5 Metodología	15

5.1	Tipo de estudio	15
5.2	Población y muestra	15
5.3	Descripción de las variables	16
5.4	Control de errores y sesgos	18
5.5	Técnicas de procesamiento y análisis de los datos	18
5.6	Plan de divulgación de los resultados	19
6	Consideraciones éticas	20
7	Resultados	20
8	Discusión	25
9	Conclusiones	28
10	Limitaciones del estudio	28
11	Contribución del estudio	28
Referencias bibliográficas		

1 Formulación del problema

1.1 Planteamiento del problema

Las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) son un complejo y heterogéneo grupo de enfermedades causadas por distintos gérmenes que afectan cualquier punto del aparato respiratorio, aunque en menor medida puede haber afectación del resto del mismo, y se describen las entidades de acuerdo al lugar donde predominan los síntomas.¹

Las IRA constituyen la causa más frecuente de consulta en la edad pediátrica, presentes a lo largo de todo el año y aumentando de manera muy importante durante los meses de invierno. Corresponden a la principal causa de ausentismo escolar y de hospitalización tanto en países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. La presencia de IRA en menores de 5 años es independiente de las condiciones de vida y del grado de desarrollo de un país. En la

mayoría de los países se estima que los niños menores de 5 años presentan de 4 a 8 episodios de IRA por año.¹⁻²

Desde el resfriado común hasta la influenza, la infección respiratoria es una experiencia universal, y en la mayoría de los casos una enfermedad menor, aunque a veces molesta y autolimitada casi siempre. La determinación del agente etiológico de las infecciones respiratorias agudas (IRA) es un problema diagnóstico, por la dificultad que existe para obtener muestras adecuadas del tracto respiratorio para su estudio. El diagnóstico etiológico de las IRA se realiza con frecuencia tomando como base los signos y síntomas en la presentación inicial de la enfermedad. Los datos pueden tener una presentación subclínica o inaparente por lo que los estudios de laboratorio y la radiografía de tórax pueden orientar al diagnóstico e identificar el probable agente causal. La etiología viral se relaciona hasta en 54.3% en niños con bronquiolitis y con neumonía lobar en 35.2%.³

La mayor parte de los casos de IRA pueden recuperarse sin complicaciones entre 3 a 7 días, aunque puede causar complicaciones como neumonía, exacerbación de cuadros bronquíticos y/o asmáticos. Esas complicaciones así como las hospitalizaciones y defunciones ocurren en los grupos de alto riesgo como los niños menores de 2 años, adultos mayores y personas con enfermedades crónicas.⁴ Los virus representan de un 30 a 40% de las causas de infección respiratoria aguda, encontrándose dentro de los más comunes la Influenza, Adenovirus, Parainfluenza y Virus Sincitial Respiratorio (VSR) siendo este último el germen más importante causante de infección del tracto respiratorio inferior en lactantes y preescolares.⁵

El virus sincitial respiratorio (VSR) es reconocido como el agente causal más importante de

epidemias de infecciones del tracto respiratorio inferior en lactantes y preescolares, con un predominio entre las 6 semanas y 6 meses de edad en quienes produce Neumonía y Bronquiolitis. A pesar de que los infectados son con igual frecuencia los niños requieren mayor hospitalización. La mortalidad es menor del 2% pero puede elevarse hasta el 37% en pacientes con cardiopatía congénita cianótica y displasia broncopulmonar.^{5, 6} En todo el mundo se reconoce que el virus sincitial respiratorio es el patógeno viral más importante asociado con infección de las vías respiratorias inferiores, caracterizándose por producir epidemias recurrentes, reinfección repetida durante toda la vida y la incidencia relacionada con la edad en la enfermedad grave. La naturaleza epidémica del VSR sugiere el desarrollo de inmunidad a la infección que restringe la transmisión continua, sin embargo las reinfecciones repetidas abogan por la ausencia de la inmunidad a la reinfección. Una alta incidencia de la enfermedad por virus sincicial respiratorio en lactantes se produce a pesar de la transferencia pasiva de inmunidad específica materna. En este estudio se reporta que el principal factor independiente asociado con riesgo de IRA y IRA severa, a raíz de la infección, es la edad, lo que sugiere que los cambios fisiológicos asociados con el aumento de edad son los más importantes en el riesgo de la enfermedad, en lugar de la exposición anterior.

La incidencia y la mortalidad pueden variar considerablemente de un año a otro en un mismo entorno.^{7,8} Una revisión sistemática y meta análisis de estudios publicados entre enero de 1995 y junio de 2009 junto a diez estudios poblacionales, valora la carga mundial de infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores debido al virus respiratorio sincicial en niños pequeños. Se estimó que 66000 a 199000 niños menores de 5 años murieron por infección respiratoria aguda baja (IRAB) asociada a VSR en el 2005, siendo el 99% de estas muertes en países en desarrollo⁸. Se ha descrito que el virus sincicial respiratorio (VSR) puede causar devastadoras infecciones de las vías respiratorias inferiores en recién nacidos prematuros o

cuando otros problemas graves están presentes, ha sido identificado como la principal causa de infecciones respiratorias agudas de etiología viral en la edad pediátrica. Bustamante – Calvillo y cols reportaron que el 30% de niños mexicanos menores de 2 años de edad que fallecieron por neumonía fueron positivos en estudios histopatológicos al virus sincitial respiratorio, donde el 62% de los niños tuvieron datos compatibles con neumonía viral y la mayor incidencia se presentó en niños menores de 6 meses hasta el 63%.⁹

En un estudio publicado en *Pediatr Pulmonol* en marzo del 2014 sobre predictores de severidad y mortalidad en los niños hospitalizados con infección por el virus sincitial respiratorio en una región tropical, se describe entre los resultados: edad menor de 6 meses, prematuridad, cardiopatía congénita y coinfecciones con adenovirus, siendo VSR una importante causa de infecciones respiratorias agudas bajas.¹⁰

En Argentina, según el informe del Ministerio de Salud la enfermedad respiratoria fue la tercera causa de mortalidad en niños menores de 5 años, constituyendo el 6,3% de las muertes totales de causa definida de niños menores de 5 años en 2012.¹¹

En un estudio retrospectivo de cohorte de historias clínicas de pacientes hospitalizados en el Hospital “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” de Buenos Aires – Argentina, con diagnóstico de infección respiratoria aguda baja por virus sincicial respiratorio entre 1998 y 1999. Se consideraron factores de riesgo: recién nacidos pretérmino ≤ 34 semanas, prematuros ≤ 6 meses al momento de la infección, recién nacidos de término ≤ 45 días, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, displasia broncopulmonar, fibrosis quística y cardiopatías congénitas. En esta población, el 42,7% correspondió a niños con riesgo de desarrollar enfermedad grave por

VRS. Este grupo requirió mayor estancia hospitalaria, el tratamiento con oxígeno fue más prolongado y tuvo mayor probabilidad de asistencia respiratoria mecánica¹². Los datos de la vigilancia centinela Brasileña de virus respiratorios entre 2000 y 2010 muestran que el VSR predomina en niños menores de 15 años de edad. Tanto influenza y VSR circularon durante todo el año. VSR alcanza su punto máximo en otoño entre marzo y junio que precede el pico de la temporada de la gripe¹³.

En nuestro país existe escasa información sobre el comportamiento del virus sincitial respiratorio y su situación epidemiológica. La importancia de estudios epidemiológicos radica en la posibilidad de identificar en nuestro medio grupos en riesgo de padecer una enfermedad grave, lo que permite la adopción de medidas tendientes a disminuir el contagio durante las hospitalizaciones, con medidas de precaución de contacto.

1.2 Justificación

La identificación de los agentes etiológicos virales resulta indispensable para el monitoreo epidemiológico de infecciones respiratorias agudas, con la posibilidad de disminuir el uso innecesario de antimicrobianos y por ende, la disminución de la resistencia bacteriana, optimizando los recursos disponibles. Conocer la epidemiología de los virus asociados a IRAG es el primer paso para proponer estrategias de prevención y control, nos permite adecuar la atención primaria, decidir una oportuna derivación a centros de mayor complejidad para su tratamiento, mejorando el pronóstico de los pacientes afectados al disminuir la morbilidad de esa patología. La identificación inmediata de un paciente con IRAG por VSR con riesgo de padecer enfermedad grave permitirá implementar medidas terapéuticas precozmente en el momento del diagnóstico, siendo imperativo hacer prevención de la infección extremando los

cuidados en los pacientes con riesgo.

1.3 Pregunta de investigación

¿Existen factores de riesgo asociados a gravedad en infecciones respiratorias agudas por Virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes hospitalizados en el Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde?

2 Marco teórico

En 1979 la OMS decidió promover los estudios sobre las infecciones respiratorias agudas (IRA), porque conjuntamente con las diarreas constituyen los problemas más importantes de Salud Pública que afectan a la población infantil¹⁴.

La OMS reporta en su documento Estadísticas sanitarias mundiales 2014 entre las tres primeras causas de muerte prematura: la cardiopatía coronaria (isquémica), las infecciones de las vías respiratorias inferiores y los accidentes vasculares cerebrales¹⁵.

Dado que las infecciones respiratorias agudas pueden afectar a la población durante todo el año, es necesario recopilar información epidemiológica de calidad y en forma oportuna, para poder detectar, comprobar e investigar oportunamente los casos y adoptar las medidas de control necesarias y, eventualmente identificar situaciones epidémicas o de brotes. La prevalencia de infecciones respiratorias agudas graves varía del 30 al 80% de acuerdo a los reportes en varias series. Los agentes virales más frecuentes de neumonía en niños incluyen

virus sincitial respiratorio (VSR), influenza A y B, parainfluenza 1, 2, 3, metapneumovirus humano, adenovirus, rinovirus principalmente.⁵

Matthew y cols. observaron que la causa viral de neumonía adquirida en la comunidad se pudo identificar en el 43% de los niños estudiados encontrando como primera causa al VSR en el 18% seguido de influenza A en el 16% y la infección mixta por virus y bacterias se encontró en el 10 % similar a otras series.¹⁶ Algunas series describen las infecciones virales de vías respiratorias ocasionadas por virus sincitial respiratorio e influenza A y B, siendo más frecuentes al final del otoño y durante los meses de invierno. Noyola – Rodríguez y cols. Identificaron en niños mexicanos una prevalencia de neumonía por virus del 47.2%, correspondiendo el 85,6% al virus sincitial respiratorio (VSR), seguido de Influenza con 7,2% y parainfluenza tipo 3 el 7,2%.¹⁷ La bronquiolitis y traqueobronquitis es asociado frecuentemente con VSR especialmente en niños menores de 2 años.¹⁸

Aunque no puede decirse con absoluta convicción que la infección bacteriana secundaria después del daño causado por el VSR es común, en países en desarrollo existen algunas evidencias de que esto puede ocurrir. Las infecciones virales en el tracto respiratorio influyen sobre varios de los factores de defensa del huésped y preparan el camino para una subsecuente superinfección bacteriana. De la misma manera, la neumonía producida por el VSR es a veces difícil de diferenciar de la bronquiolitis y puede propiciar el desarrollo de infecciones bacterianas secundarias.

En un estudio prospectivo descrito en una población pediátrica en Groenlandia, se reporta las infecciones respiratorias agudas de 288 niños de entre 0-2 años en la ciudad de Sisimiut. Los

factores de riesgo para las infecciones del tracto respiratorio superior incluyeron asistir a un centro de cuidado de niños (riesgo relativo = 1,7 en comparación con la atención en el hogar) y compartir una habitación con adultos (riesgo relativo = 2,5 para un adulto y 3.1 para dos adultos). Los factores de riesgo para las infecciones del tracto respiratorio inferior incluye ser niño (riesgo relativo = 1,5), asistir a un centro de cuidado de niños (riesgo relativo = 3,3), la exposición al tabaquismo pasivo (riesgo relativo = 2,1), y compartir un dormitorio con niños de 0 -5 años (riesgo relativo = 2,0 para los otros dos niños)¹⁹. Moore y colaboradores en un estudio publicado describen los principales agentes etiológicos de la IRA: Virus sincitial respiratorio (39,5%), seguido en orden decreciente del virus de la influenza, virus parainfluenza de tipo 3, picornavirus y adenovirus (2,7%)²⁰

Un metanálisis en el cual se incorporan estudios realizados en 51 países incluyendo estados sudamericanos como Colombia, Chile, Brasil y Argentina estima que existe un componente etiológico viral en por lo menos la mitad de todas las IRAG que requieren hospitalización; siendo el virus sincitial respiratorio la una causa viral dominante, sin desmerecer el papel de la influenza, parainfluenza, adenovirus y coronavirus ²¹. Durante 1997-2006, se estima que 132,000-172,000 niños <5 años fueron hospitalizados por infección por el virus sincitial respiratorio anualmente en los Estados Unidos. En zonas de clima templado, circula generalmente durante el otoño, invierno y primavera, pero la fecha exacta y la duración de las temporadas de infección varían según la región y el año, y el riesgo de que la infección sea más severa es más alta entre los niños nacidos prematuramente o con trastornos médicos crónicos²².

Munywoki y colaboradores describen que la incidencia de readmisión por neumonía fue mayor

para los niños cuyo primer ingreso estuvo causado por el virus sincitial respiratorio y que el exceso de riesgo de neumonía se mantuvo durante 2 años después de la hospitalización inicial²³. Martínez y colaboradores describen la existencia de coinfecciones en los pacientes con IRA, en el 37% de los casos, pero no les fue posible demostrar que la presencia de coinfección viral tenga relación con una evolución clínica más grave en estos niños hospitalizados²⁴.

Sehabiague y colaboradores describen un estudio que incluyó 204 casos de IRAG, en el cual reportan que la neumonía y las bronquiolitis representan un riesgo vital para los niños pequeños, encontrando alta mortalidad en menores de un año. El predominio de las IRA en el período invernal puede estar vinculado a la estacionalidad de algunos agentes virales especialmente el virus respiratorio sincitial e influenza.²⁵ Kwofie T, en su estudio sobre identificación de virus en las IRA de niños menores de 5 años, demostró una carga importante de virus respiratorios como las principales causas de infección respiratoria aguda infantil en una institución terciaria de salud en Ghana. No hubo diferencias significativas detectables en la clínica y la gravedad de los diferentes patógenos aislados. Se detectaron un total de 61,1% (22/36) de los virus positivos durante la temporada de lluvias y el virus sincitial respiratorio fue el predominante²⁶.

En Ecuador el Ministerio de Salud Pública reporta de la vigilancia de infecciones respiratorias agudas graves desde la semana epidemiológico 8 del 2011 (SE 8/2011) a la semana epidemiológica 1 del 2012 (SE 1/2012) 153 fallecimientos que cumplen con la definición de caso IRAG, 19 de ellos (12%) son positivos para virus respiratorios, siendo: 11 fallecidos por VSR, 4 por Influenza A H1N1/ 2009, 1 por Adenovirus, 1 por Parainfluenza y 2 por Influenza A H3N2.²⁷

En la semana epidemiológica 34 del 2014 OMS reporta en _América del Sur en los Países Andinos la circulación activa de influenza en Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú. En esta sub-región se evidenció co-circulación de influenza A (H1N1) pdm09, A(H3N2) e influenza B. También se observó circulación de VSR con tendencia decreciente.²⁷

El método de diagnóstico rápido recomendado para la detección de los virus respiratorios es la inmunofluorescencia indirecta (IFI). Esta técnica es ampliamente usada debido a su rapidez, bajo costo, sencillez, buena especificidad y sensibilidad. Permite identificar los agentes virales que usualmente están relacionados con IRA como son virus respiratorio sincial (VRS), influenza, parainfluenza y adenovirus²⁸. Por la magnitud del problema de las IRAG, es importante describir su patrón clínico- epidemiológico y la carga de enfermedad debida a VRS en nuestro medio e identificar los factores de riesgo de la infección por este virus.

3 Hipótesis

La enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía congénita, desnutrición, síndrome de Down y menores de 1 año de edad, son factores de riesgo asociados a gravedad en pacientes con infección respiratoria aguda por VSR

4 Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar si los factores de riesgo: antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías congénitas, desnutrición, síndrome de Down, ser menores de 1 año de edad; se asocian a gravedad en pacientes con infecciones respiratorias agudas por

virus sincitial respiratorio ingresados en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde durante el período 2011 – 2014

4.2 Objetivos específicos

1. Identificar los casos de Infección respiratoria aguda por virus sincitial respiratorio diagnosticados mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en aspirado nasofaríngeo
2. Identificar los factores de riesgo asociados a gravedad: antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías congénitas, desnutrición, síndrome de Down, ser menores de 1 año de edad; en pacientes con infección respiratoria aguda por VSR

5 Metodología

5.1 Tipo de estudio

Estudio de casos y controles

5.2 Población y muestra

Población: Pacientes menores de 2 años que ingresaron entre enero 2011 a diciembre del 2014 al Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. con infección respiratoria aguda grave.

Descripción de la muestra: Se incluyen todos los menores de 2 años de edad que hayan estado ingresados en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. durante el período 2011 – 2014 con infección respiratoria aguda grave por virus.. De los registros de

vigilancia epidemiológica del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. se determinaron los siguientes datos: en el año 2011 se reportan 83 casos de infección respiratoria aguda grave con inmunofluorescencia positiva para virus respiratorios, de los cuales 74 fueron virus sincitial respiratorio. En el año 2012 se reportaron 156 casos con resultados positivos para virus respiratorios, siendo 144 positivos para virus sincitial respiratorio. En el 2013 se captaron 291 casos positivos para virus, con reporte de muestras positivas para virus sincitial respiratorio 144. En el período de estudio del 2014 se han captado 84 casos positivos para virus respiratorios, con 53 muestras positivas para VSR. El diagnóstico virológico utilizado fue inmunofluorescencia indirecta (IFI).

5.3 Descripción de las variables

Variable	Definición conceptual	Tipo	Escala /Medida
Infección respiratoria aguda grave (IRAG) por Virus respiratorios	Toda persona que presente fiebre de aparición súbita superior a 38GC, tos o dolor de garganta, dificultad para respirar y necesidad de	Dependiente	• Si • No

	hospitalización.		
Inmunofluorescencia Indirecta (IFI)	Prueba diagnóstica para virus respiratorios: Virus sincitial respiratorio Virus Influenza A: H1N1, H3N2 Virus Influenza B Parainfluenza I ,II, III Adenovirus	Dependiente	• Positiva • Negativa
Edad	Tiempo de vida expresado desde el nacimiento hasta su ingreso hospitalario	Independiente	- Menores de 6 meses - Mayores de 6 meses
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen al espectro humano como macho o hembra	Independiente	- Femenino - Masculino
Cardiopatía congénita	Alteraciones del corazón y los grandes vasos que se originan antes del nacimiento	Independiente	Si No
Cardiopatía congénita	Alteraciones estructurales del corazón producidas por defectos en la formación del mismo	Independiente	Si No

	durante el periodo embrionario.		
Enfermedad pulmonar crónica	Padecimiento pulmonar permanente (displasia broncopulmonar, fibrosis quística)	Independiente	Si No
Cardiopatía congénita	Alteraciones del corazón y grandes vasos	Independiente	Si No
Enfermedad neurológica	Trastornos neurológicos	Independiente	Si No
Desnutrición	Enfermedad producto de una dieta inadecuada, que no permite la absorción de los nutrientes necesarios para mantener el equilibrio del organismo	Independiente	Si No
Ingreso a terapia intensiva	Amerita Ingreso a terapia	Independiente	Si No
Condición al egreso	Condición del paciente al momento del egreso hospitalario	Independiente	Vivo Muerto

5.4 Control de errores y sesgos

Se identifican los posibles sesgos de selección de casos y controles que pueda

presentar el estudio. Se considera la definición de la enfermedad a captar definida por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador : Infección respiratoria aguda grave (IRAG): toda persona que presente fiebre de aparición súbita superior a 38°C, tos o dolor de garganta, dificultad para respirar y necesidad de hospitalización, el cual es un criterio amplio, sin embargo podrían no haberse identificado otros casos que presentaron sintomatología leve al momento de la evaluación médica.

5.5 Técnicas de procesamiento y análisis de los datos

De los registros de vigilancia epidemiológica del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. se determinaron los siguientes datos: en el año 2011 se reportan 83 casos de infección respiratoria aguda grave con inmunofluorescencia positiva para virus respiratorios, de los cuales 74 fueron virus sincitial respiratorio. En el año 2012 se reportaron 156 casos con resultados positivos para virus respiratorios, siendo 144 positivos para virus sincitial respiratorio. En el 2013 se captaron 291 casos positivos para virus, con reporte de muestras positivas para virus sincitial respiratorio 144. En el período de estudio del 2014 se han captado 84 casos positivos para virus respiratorios, con 53 muestras positivas para VSR. El diagnóstico virológico utilizado fue inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Una vez identificada la población se recolectó la información en un formulario diseñado por el autor donde se consignaron los datos demográficos, clínicos y de laboratorio de todos los pacientes con diagnóstico de IRAG con inmunofluorescencia indirecta (IFI) positiva para Virus respiratorios en muestra de secreción naso-faríngea, obteniéndose del expediente virtual Servinte, cumpliendo los criterios de inclusión.

Criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión: Niños menores de 2 años de edad ingresados como caso confirmado de infección respiratoria aguda grave (IRAG) con inmunofluorescencia indirecta (IFI) positiva para virus respiratorios en muestra de secreción naso-faríngea.

Criterios de exclusión: Pacientes con Infección respiratoria aguda grave por virus respiratorios adquiridos en el hospital

Factibilidad: Este estudio es relativamente económico, no obstante requiere que exista una base de datos de calidad. Se cuenta con los respectivos permisos por parte de la dirección técnica del hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, así como de su servicio de docencia y de laboratorio.

Para cumplir con el objetivo general se determinarán los factores de riesgo asociados a gravedad en pacientes con IRAG por VSR. La medida de asociación que se utiliza es Odds ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) de 95%. Para el análisis de las variables de este estudio se uso el programa estadístico SPSS 2.0, las variables cualitativas se presentaran en tablas de frecuencia y porcentaje.

5.6 Plan de divulgación de los resultados

Se divulgarán los resultados en las jornadas científicas del hospital dirigidas a profesionales de la salud, y en reuniones programadas con especialistas del hospital.

6 Consideraciones éticas

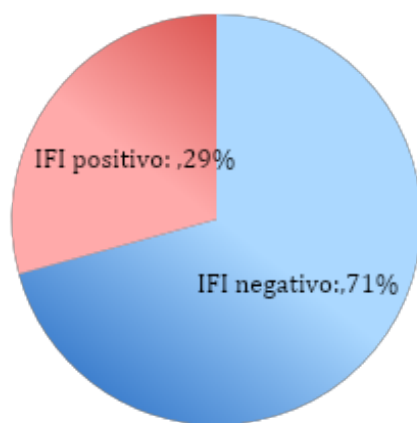
El estudio se realizó en población vulnerable: población infantil, sin embargo es un estudio observacional, donde no se realizarán procedimientos invasivos con fines de investigación. Se mantienen la confidencialidad y anonimato de los datos obtenidos

7 Resultados

A continuación describimos los principales resultados obtenidos en este estudio

Gráfico 1.

**IFI en pacientes con IRAG ingresados en el Hospital de Niños Dr. Roberto
Gilbert Elizalde. 2011- 2014
N:2087**



De 2087 muestras obtenidas en 4 años, se reportan resultados positivos en el 29 % (611) y negativos 71% (1476)

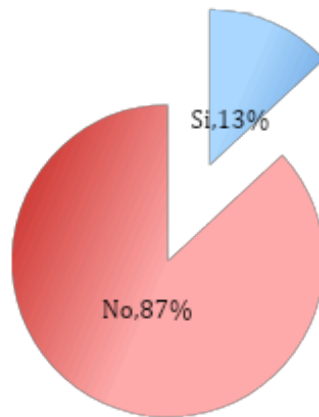
Tabla 1. Agentes etiológicos identificados en los pacientes ingresados con IRAG en el HRGE 2011 – 2014 n:611

De los virus	Agente	No.	%
	VSR	415	68
	Influenza AH1N12009	60	10
	Influenza AH3N2	35	6
	Influenza B	26	4
	Otros	75	12
	Total	611	100

respiratorios en los pacientes ingresados con IRAG en este periodo de estudio, el 68% (415) de los IFI positivas fue por virus sincitial respiratorio, el resto corresponden a Virus Influenza A y B

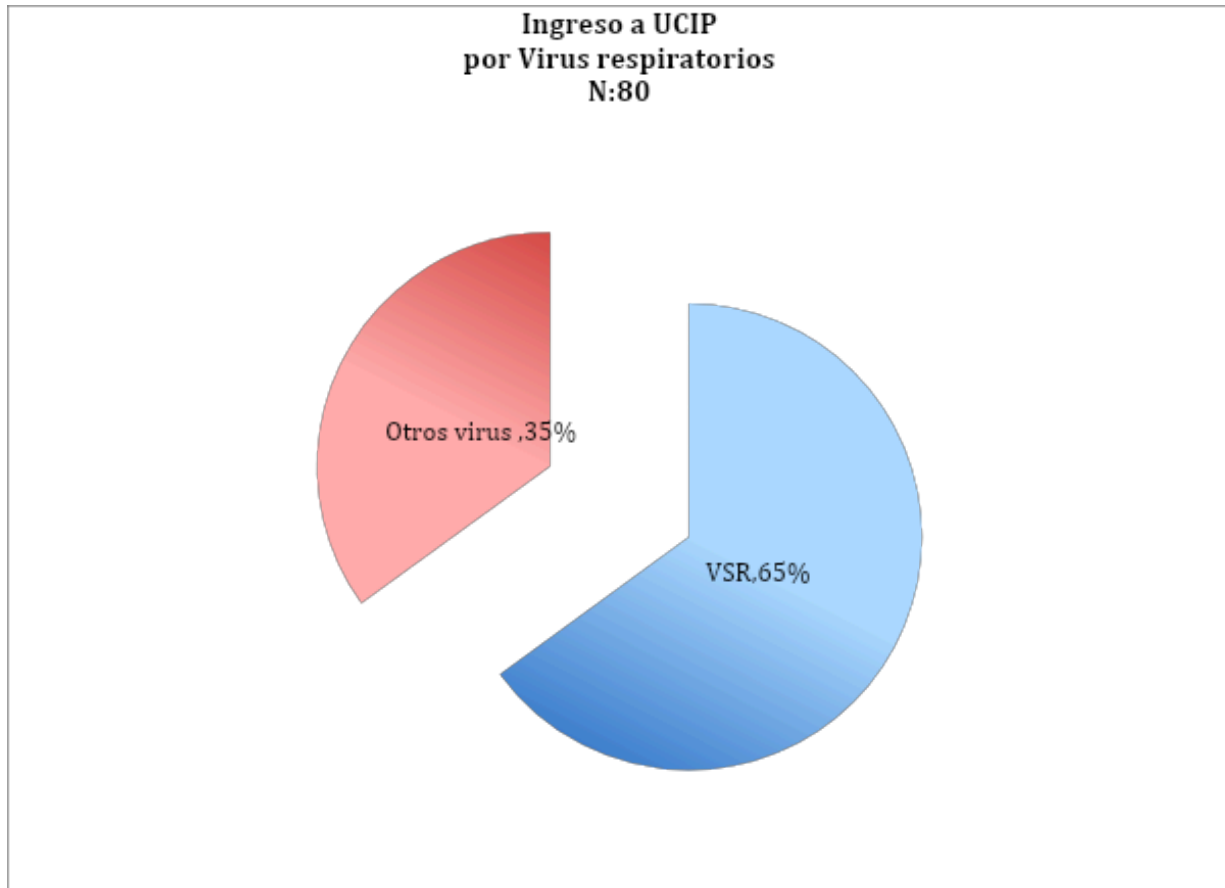
Gráfico 3.

**Ingreso UCIP
IRAG por Virus Respiratorios
N: 611**



Se ingresaron a UCIP el 13 % (80) de los pacientes con IRAG por virus respiratorios. El 87% (531) de los pacientes con IRAG fueron ingresados a salas de hospitalización.

Gráfico 4.



De los pacientes ingresados a terapia intensiva pediátrica el 65% (52) tuvieron IRAG por VSR, mientras que el 35% (28) fueron identificados otros virus respiratorios

Tabla 2. Factores de riesgo de gravedad de IRAG por Virus sincitial respiratorio

Factor de riesgo	OR	95% IC	Valor de p
Sexo	0.74	0.41 – 1.34	0.329
Cardiopatía congenita	14.75	2.63 – 82.69	0.0022
Enfermedad pulmonar crónica	6.88	0.42 – 111.75	0.1750
Menores de 12 meses	1.77	0.22 – 13.97	0.58

Se apreció que el sexo no fue un factor de riesgo relacionado a gravedad, respaldado por su Odds ratio, con intervalo de confianza no significativo.

En cuanto a cardiopatía congénita el Odds ratio presenta un riesgo estimado de 14,75 significativo.

En la enfermedad pulmonar crónica también se evidenció una asociación con riesgo de gravedad por virus sincitial respiratorio, sin embargo el intervalo de confianza no respalda dicha relación.

Los menores de 12 meses en este estudio tampoco se relacionaron con gravedad por VSR

Discusión

El Virus sincitial respiratorio es reconocido como el agente causal más importante de epidemias de infecciones del tracto respiratorio inferior en lactantes y preescolares, siendo predominante entre las 6 semanas y 6 meses de edad en quienes produce Bronquiolitis y neumonía. Siendo los niños los que requieren mayor hospitalización.⁵

La técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) determina la presencia del virus en pocas horas, posee una sensibilidad que va desde el 75 al 94%²⁹. En nuestro estudio se realizó el diagnóstico de los virus por IFI, la cual se reportó positiva para virus respiratorios en el 29 % de las muestras, y de estas se identificó virus sincitial respiratorio en el 68%, similar a otras series reportadas

La distribución por sexo no se aleja de los resultados publicados en otros estudios internacionales que muestran una relación equitativa entre sexo masculino y femenino, no muestra un claro predominio de alguno de ellos.

El grupo etareo más afectado es el grupo de lactantes menores de 12 meses, aunque no se comportó como factor de riesgo para gravedad por infección por virus sincitial respiratorio, sin embargo de manera similar al reporte de Zhou et al en CID 2012:54, el VSR se asocia con 16 veces más hospitalizaciones que la influenza en niños menores de 1 año.³⁰

En Colombia, Herrera y col. en el 2007 reportan un estudio, el cual evidenció que la población más afectada por los diferentes virus respiratorios eran menores de 1 año con un 83% de positividad para virus sincitial respiratorio. En otros países como es el caso de Singapore, un

estudio realizado por Chew y colaboradores en 1998 encontró que en niños menores de 5 años el grupo de mayor riesgo está entre las edades de 6 y 11 meses.

En un estudio publicado³¹ de un grupo de recién nacidos menores de 30 días internados con IRAG por VSR, el 35 % requirió cuidados intensivos con asistencia respiratoria mecánica, lo que evidencia la elevada morbilidad de la infección en este grupo etario.

Existen publicaciones en las que los pacientes con cardiopatías congénitas 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 cardiopatías³².

Hiatt P. y col en 1999 reporta un estudio donde describe que en los niños con enfermedades pulmonares crónicas las infecciones por VSR fueron más prolongadas y con mayor requerimiento de oxígeno durante la internación.³³

En nuestro estudio se identificó como factor de riesgo; cardiopatía congénita.

Enfermedad pulmonar crónica, desnutrición, enfermedad neurológica, edad, sexo; no fueron asociados a gravedad en infección respiratoria aguda por VSR.

En esta serie de casos no se registraron pacientes con enfermedad neurológica, ni desnutrición relacionados con infección respiratoria aguda grave por virus sincitial respiratorio.

En un estudio epidemiológico realizado en un hospital pediátrico se observa que más del 41.5% de los niños que se internaron con IRAG por VSR tenían alguna patología de base. Entre las más frecuentes se describen, enfermedad neurológica crónica, desnutrición, enfermedad

respiratoria crónica, cardiopatía congénita³⁴

En nuestra población de las características estudiadas: se identificó como factor de riesgo asociado a gravedad en infección respiratoria aguda por virus sincitial respiratorio a cardiopatía congénita, similar a otros estudios publicados

M Puente y col. en el 2008 publican un estudio observacional en el que analizan los factores pronósticos de evolución complicada de los niños con bronquiolitis aguda que requieren ingreso en cuidados intensivos pediátricos, reportan a las cardiópatas como el grupo que preciso con mayor frecuencia ventilación mecánica y presentaron mayor mortalidad que el resto de niños, aunque la diferencias no alcanzaron significación estadística³⁵.

C. Medrano y L. García en el 2007 publican un estudio de infecciones respiratorias y cardiopatías congénitas: dos estaciones del estudio epidemiológico CIVIC, en un total de 1248 pacientes se detecta el virus sincitial respiratorio como el principal agente etiológico, con una tasa de ingreso específica del 3.4%, precisó cuidados intensivos el 18,1% de los hospitalizados.³⁶

Enfermedad pulmonar crónica, desnutrición, enfermedad neurológica, edad, sexo, no se comportaron como factores de riesgo relacionados a gravedad en este estudio, es posible que el tamaño de la muestra, no haya permitido detectar alguna posible relación, particularmente considerando que el número de pacientes que manifestaron estas comorbilidades fue bajo, por ejemplo, solo 6 pacientes en total con cardiopatía congénita y solo 2 con enfermedad pulmonar crónica. Además es importante considerar la variabilidad de presentación de dichas comorbilidades.

Conclusiones

Se determinó que las infecciones por VSR son frecuentes en niños menores de 12 meses, lo que concuerda con algunas publicaciones citadas. En nuestra serie, el VSR fue el agente predominante, se asocio a niños menores de 12 meses. Se identificó a las cardiopatías congénitas como factor de riesgo asociados a gravedad en infección respiratoria aguda por VSR.

Se propone estudios prospectivos con un criterio de inclusión que mejore la captación de pacientes con cuadro clínico hasta 5 días de evolución, con síntomas respiratorios y no necesariamente febriles.

Limitaciones del estudio

La información analizada puede verse afectada por el sesgo propio de un estudio de revisión retrospectiva, especialmente en lo que se refiere a la selección de pacientes para el estudio de diagnóstico viral que incluyó fundamentalmente a pacientes sintomáticos respiratorios, febriles que ameritaban hospitalización, con cuadro clínico de 72 horas de evolución; pudiendo excluir un grupo importante de pacientes con posibles factores de riesgo para gravedad por infección respiratoria aguda por VSR.

Contribución del estudio

Del estudio realizado surge la importancia de la etiología viral en las infecciones respiratorias agudas en niños. En el primer año de vida son frecuentes las bronquiolitis y neumonías severas,

siendo el virus sincitial respiratorio el agente predominante en esos cuadros clínicos. Es importante descartar que otros factores, diferentes a los estudiados, jueguen un rol preponderante en el desarrollo de la insuficiencia respiratoria en los niños menores de dos años con IRAG.

Bibliografía

1. González Valdés JA, Abreu Suárez G, Rojo Concepción M, Razón Behar R. Aparato Respiratorio. Infecciones Respiratorias Agudas. En Pediatría. Colectivo de autores. T.III. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2007: 855-943
2. Kusel M, De Klerk N, Holt P, Keadze T, Johnston S, Sly P. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life. A birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* [internet]. 2006; 25:680-6.
3. López del Castillo-Sánchez D. Aptitud de un grupo de médicos familiares mexicanos ante las infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años. *Rev. Mex. Pediatr.* 10(1) 21-35; 2008.
4. Manual para el fortalecimiento de la vigilancia de la enfermedad tipo Influenzautilizando la estrategia de Unidades Centinelas de Infecciones Respiratorias Agudas Graves (IRAG). 2011
5. Breese Hall Caroline, Respiratory Syncytial Virus, Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2009
6. H. Cody Meissner, Lower Respiratory Tract Infections, Bronchiolitis, Long: Principles and

Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed. 2008.

7. E. O. Ohuma*, E. A. Okiro, R. Ochola, C. J. Sande, P. A. Cane, G. F. Medley, C. Bottomley, and D. J. Nokes. The Natural History of Respiratory Syncytial Virus in a Birth Cohort: The Influence of Age and Previous Infection on Reinfection and Disease. *Am J Epidemiol.* 2012;176 (9):794–802
8. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9725):1545–1555.
9. Bustamante – Calvillo, Velásquez R, Carrera L et al. Molecular detection of respiratory syncytial virus in postmortem lung tissue samples from Mexican children deceased with pneumonia. *Pediatric Infect Dis J* 2001; 20: 495 – 501
10. Rodríguez DA; Rodríguez – Martínez CE; Cárdenas AC. Predictors of severity and mortality in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection in a tropical region. *Pediatr Pulmonol*; 49 (3): 269 – 76, 2014 Mar.
11. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica año 2012. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2013. Serie 5 - Número 56.
12. Giubergia Verónica, Martinchuk Gisela, Moreno Nicolas, Colombres Gonzalo, Parra Luís, Viale Diana y Murtagh Patricia. Gravedad de la infección por virus sincicial respiratorio en pacientes con factores de riesgo y sin ellos. *Arch.argent.pediatr* 2004; 102(5)

13. Teixeira de Mello Freitas Felipe. Sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses, Brazil, 2000–2010. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis, Brasília, DF, Brazil
14. Hitze, KL: Who' global programme on acute respiratory infections. WHO/TB/79, 108
15. Estadísticas sanitarias mundiales 2014. Organización Mundial de la Salud, 2014. WHO/HIS/HSI/14.1
16. Matthew Laundry, Ekundayo Ajavi Obe, Khidir Hawrami et al. Influenza A community acquired pneumonia in East London Infants and young children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22: S223 – 7
17. Noyola D, Rodríguez G, Sánchez J., et al. Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 118 – 23
18. Floyd W. Denny, Wallace A Clyde, Jr. Acute lower respiratory tract infections in non hospitalized children. *J Pediatric* 1986; 5: 635- 45
19. Koch, A. e. Risk Factors for Acute Respiratory Tract Infections in Young Greenlandic Children . *Am J Epidemiol* , 158, 374-384. 2003
20. Moore, H.K. Use of data linkage to investigate the aetiology of acute lower respiratory infection hospitalizations in children. *J Paediatr Chil Health.*, 6, 520-8. 2012
21. Lukšić I, K. P. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age: a systematic review and meta-analysis. . *Croat Med J.* . 122- 34. 2013
22. CDC. Respiratory Syncytial Virus Activity: United States, July 2011–January 2013. *MMWR* , 08, 141-144. 2013
23. Munywoki P, O. E. Severe Lower Respiratory Tract Infection in Early Infancy and Pneumonia Hospitalizations among Children, Kenya. *Emerging Infectious Diseases.* , 19 (2),

223-29. 2013

24. Martínez P, C. J. Co-infección viral respiratoria en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda y su impacto en la gravedad clínica. . *Rev Chil Infect* , 29 (2), 169-174. 2012
25. Sehabiague G, D. L. Infecciones respiratorias agudas graves del niño y su impacto en la demanda asistencial. . *Arch Pediatr Urug* , 83 (1), 7-12. 2012
26. Kwofie, T. e. Respiratory viruses in children hospitalized for acute lower respiratory tract infection in Ghana . *Virology Journal* , 9, 78. 2012
27. Información del MSP: www.msp.gob.ec/index.php/vigilancia-irag
28. Portillo C, Cruz J. Implementación del método rápido de diagnóstico de virus por inmunofluorescencia en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas. *Arch Argent Pediatr* 2000;98(2):99-102.
29. Shu Zhang, Wenhong Zhang, Yi-Wei Tang. Molecular Diagnosis of Viral Respiratory Infections. *Curr Infect Dis Rep* 13:149–158, 2011
30. Hong Zhou, William W. Thompson, Cecile G. Viboud, Corinne M. Ringholz, Po-Yung Cheng, Claudia Steiner, Glen R. Abedi, Larry J. Anderson, Lynnette Brammer, and David K. Shay. Influenza and RSV Hospitalizations *CID* 2012:54
31. Rodríguez S, Bauer G, Zerrillo M, Spósito S. Infección por virus sincicial respiratorio en recién nacidos. *Arch. argent. pediatr.* 2002; 100(5):386-393.
32. 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.

33. 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.
34. Lucion M, Valle M., Viegas M., Castellano V., Romanin V., Grobaporto M., Bakir J., Mistchenko A., Gentile A. Virus respiratorio sincicial. Patrón clínico epidemiológico en niños internados en un hospital pediátrico durante los años 2000-2013 .*Arch Argent Pediatr* 2014;112(5):397-404
35. M. Hernando Puente, J López-Herce Cid, J.M. Bellón Cano, J. Urbano Villaescusa, M.J. Santiago Lozano, A Sánchez Galindo. Factores pronósticos de evolución complicada en la bronquiolitis que requiere ingreso en cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(1):27–33
36. C. Medrano López y L. García- Guereta Silva. Infecciones respiratorias y cardiopatías congénitas: dos estaciones del estudio CIVIC. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(4):329-36