

## **Infecciones por virus sincitial respiratorio y virus de influenza en una cohorte de pacientes pediátricos y su relación con variables clínicas y sociodemográficas**

### **Infections by respiratory syncytial virus and influenza virus in a cohort of pediatric patients and their relationship with clinical and sociodemographic variables**

Raimundo Castro Orozco,<sup>1</sup> Inés Díaz Martínez,<sup>2</sup> Alicia Gaviria Díaz,<sup>3</sup> Hernando Pinzón Redondo,<sup>4</sup> Nelson Alvis Guzmán<sup>5</sup>

#### **RESUMEN**

**Introducción:** Entre los agentes etiológicos principales de la infección respiratoria se encuentran el virus influenza y el virus sincitial respiratorio. El objetivo de este trabajo fue evaluar el comportamiento de variables clínicas y sociodemográficas asociadas a infecciones por estos dos tipos de virus en pacientes menores de 15 años atendidos en un hospital de Cartagena. **Métodos:** Se conformaron dos cohortes de pacientes con sintomatología respiratoria de acuerdo con la presencia o ausencia de antígenos virales en muestras de lavado broncoalveolar. **Resultados:** En los 170 pacientes evaluados, la sintomatología predominante fue: tos (91,2 %), rinorrea (91,8 %), dificultad respiratoria (87,1 %), tirajes (85,9 %), fiebre y sibilancias (81,2 %). Se detectaron 15 coinfecciones (17,7 %). No se encontró diferencia significativa entre las dos cohortes en cuanto al sexo, edad, procedencia, hallazgos radiológicos y en la mayoría de los signos y síntomas presentados. En cambio, se observó un incremento significativo en la duración de la estancia hospitalaria (medianas: 4 días vs. 2 días; p 0,0001) y en el requerimiento de UCI (IC95%<sub>dif</sub> 16,7 % a 34,4 %; p 0,0001). Los pacientes coinfectados presentaron mayor porcentaje de ingreso a UCI (IC95%<sub>dif</sub> 4,3 % a 45,5 %; p=0,011) y mayor estancia hospitalaria (mediana: 10 días vs. 6 días; p 0,0001), en comparación con los pacientes antígeno-positivos mono infectados. **Conclusiones:** Durante el curso de la infección, los pacientes antígeno-positivos presentaron mayor frecuencia de taquipnea, de sibilancia y de complicaciones respiratorias. Igualmente, mayor probabilidad de ingreso a UCI y mayor estancia hospitalaria en comparación con los pacientes antígeno-negativos. En los pacientes coinfectados, la estancia hospitalaria fue más prolongada y la frecuencia de ingreso a UCI fue mayor.

<sup>1</sup> Químico Farmacéutico. Magister en Microbiología. Universidad de San Buenaventura, Cartagena – Grupo de Investigaciones Biomédicas-GIB.

<sup>2</sup> Bacterióloga. Magister en Microbiología Clínica. Fundación Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja.

<sup>3</sup> Bacterióloga. Magister en Microbiología Clínica.

<sup>4</sup> Médico. Infectólogo Pediatra. Fundación Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja.

<sup>5</sup> Médico. Magister en Salud Pública. Doctor en Economía y Gestión de la Salud. Universidad de Cartagena.

Correspondencia: raimundo\_castro\_orozco@hotmail.com

**Palabras Claves:** Infecciones por Virus Sincitial Respiratorio, Virus de la Influenza A, Virus de la Influenza B, subtipo H1N1 del Virus de la Influenza A, gripe humana.

## ABSTRACT

**Introduction:** Among the major etiologic agents of respiratory infection are influenza virus and respiratory syncytial virus. The aim of this study was to evaluate the behavior of infections associated with clinical and sociodemographic variables for these two types of virus in patients under 15 treated at a hospital in Cartagena. **Methods:** Two cohorts of patients with respiratory symptoms according to the presence or absence of viral antigen in bronchoalveolar lavage samples were formed. **Results:** In the 170 patients evaluated, the predominant symptoms were cough (91.2 %), rhinorrhea (91.8 %), respiratory distress (87.1 %), runs (85.9 %), fever and wheezing (81.2 %). 15 co-infections (17.7 %) were detected. No significant difference between the two cohorts in terms of sex, age, origin, radiological findings and most of the signs and symptoms presented was found. Instead, a significant increase was observed in the length of hospital stay (median: 4 days vs. 2 days;  $p \leq 0.0001$ ) and the ICU requirement ( $CI_{95\% dif}$  16.7 % to 34.4;  $p \leq 0.0001$ ). Coinfected patients had a higher percentage of ICU admission (95%  $CI_{dif}$  4.3 % to 45.5%;  $p=0.011$ ) and longer hospital stay (median 10 days vs. 6 days  $p \leq 0.0001$ ) in compared to antigen-positive monoinfected patients. **Conclusions:** During the course of viral infection, the antigen-positive patients had higher frequency of tachypnea, wheezing and respiratory complications. Similarly, the more likely admission to ICU and longer hospital stay compared to antigen-negative patients. In coinfecting patients, hospital stay was longer and frequency of ICU admission was higher.

**Keywords:** Respiratory Syncytial Virus infections, Influenza A Virus, Influenza B Virus, H1N1 Subtype, Influenza Human.

## INTRODUCCIÓN

La carga de morbilidad de la infección respiratoria es mayor que la de cualquier otra causa de enfermedad (1). Entre sus agentes etiológicos, se reconocen a los virus como los más predominantes tanto en niños como en adultos (2), entre los cuales se encuentran: influenza A y B y virus sincitial respiratorio (VSR), entre otros (2-3).

Los virus de influenza son agentes patógenos de gran importancia para la salud pública, especialmente, virus de influenza grupo A asociado a epidemias con elevada mortalidad. Los brotes epidémicos causados por estos virus ocurren principalmente durante la estación invernal en los climas templados y de forma menos predecible en las regiones tropicales (4).

La presencia de factores de riesgo como el nacimiento pretérmino, bajo peso al nacer y enfermedad cardiopulmonar, son predisponentes en niños menores de un año para sufrir infecciones respiratorias graves. Por estas razones, estos niños son los que requieren mayor permanencia hospitalaria, ingreso a unidades de cuidados intensivos y ventilación mecánica por periodos más prolongados (4-6).

En cuanto a la infección por VSR, inicialmente, se presenta un foco de replicación en el epitelio respiratorio de la nasofaringe, luego, se disemina por continuidad de célula a célula hasta el tracto respiratorio bajo, afectando tráquea, bronquiolos y alvéolos pulmonares. VSR tiene la capacidad de producir necrosis del epitelio bronquial, edema de la membrana basal hipersecreción de moco y descamación, conllevando a la obstrucción parcial de los bronquiolos con atrapamiento de aire periférico e hiperinflación, en caso de obstrucción total hay producción de atelectasias (7-9).

De manera similar al virus de Influenza, el riesgo de enfermedad grave por VSR se aumenta por factores o condiciones que comprometen la capacidad de controlar y soportar una infección de vías respiratorias, tales como: edades extremas, sexo masculino, nacimiento prematuro, bajo peso al nacer, displasia broncopulmonar, vías respiratorias inusualmente estrechas, enfermedades congénitas del corazón, inmunodeficiencia o inmunosupresión, primoinfecciones o reinfecciones por VSR y título bajo de anticuerpos Anti-VSR (10-11).

La falta de diagnóstico confiable de la etiología en las infecciones respiratorias, da como resultado un manejo inadecuado de los pacientes, lo cual puede originar varios tipos de complicaciones. Entre las técnicas disponibles para realizar este tipo de diagnóstico se encuentran las que tienen la capacidad de detectar la presencia del virus o de sus antígenos en las muestras de secreciones del paciente (12).

Para el 2013, los datos reportados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), indican que en Colombia, la proporción de infecciones respiratorias agudas que requirieron hospitalización, ingreso a UCI o su desenlace fue la muerte, osciló entre 6,510 %. De acuerdo con los reportes del Instituto Nacional de Salud (INS), aproximadamente, el 25 % de las muestras positivas para virus respiratorio correspondió a VSR, el cual fue detectado durante todo el año. En más del 90 % de las semanas epidemiológicas, se detectó la circulación del virus de influenza A H1N1, con un máximo entre las semanas epidemiológicas 11 y 35. En cuanto al virus de influenza B, su frecuencia de aislamientos positivos fue la más baja entre los grupos de virus de influenza pero fue detectada su circulación en, aproximadamente, la mitad de las semanas epidemiológicas correspondientes al 2013 (13).

La Fundación Infantil Hospital Napoleón Franco Pareja-FHINFP es una institución de referencia en el departamento de Bolívar y en la ciudad de Cartagena de Indias en cuanto a la atención de la población infantil. Para el año 2013, en esta Institución se hospitalizaron más de 13.000 personas en edad pediátrica, predominando las hospitalizaciones por patologías respiratorias. Como resultado de la vigilancia centinela se notificaron 169 casos de enfermedad similar a influenza, con una mayor frecuencia de reportes a partir de la semana epidemiológica 20 (14).

Es importante señalar que tan solo a partir del segundo semestre del 2013, en el laboratorio clínico de la FHINFP se empezaron a utilizar las pruebas directas de detección vírica para fortalecer el diagnóstico etiológico de las infecciones respiratorias.

Ante la falta de reportes del comportamiento epidemiológico de las infecciones respiratorias por VSR y virus de influenza en el escenario local, se quiere con este estudio de cohortes aportar información a la comunidad médica y científica para avanzar y profundizar en las estrategias pronósticas de este tipo de infecciones.

En el presente estudio se quiso evaluar el comportamiento de variables clínicas y sociodemográficas asociadas a las infecciones por virus sincitial respiratorio y por virus influenza en una población de pacientes menores de 15 años atendidos en FHINFP, de Cartagena-2014.

## MÉTODOS

En esta investigación de tipo correlacional, se tomaron datos clínicos y sociodemográficos de pacientes menores de 15 años atendidos en la Fundación Infantil Hospital Napoleón Franco Pareja (FHINFP) que presentaron manifestaciones clínicas de infecciones respiratorias. Se conformaron dos grupos de pacientes de acuerdo con la presencia o ausencia de antígenos (Ag) virales en muestras de lavado broncoalveolar determinado por prueba inmunocromatográfica (85 pacientes Ag-positivos y 85 pacientes Ag-negativos).

## RESULTADOS

Se realizó el seguimiento a 170 pacientes pediátricos con sintomatología respiratoria. En esta población predominó el sexo masculino (65,3 %; IC95% 57,9 % a 72,0 %) y la procedencia urbana (85,9 %; IC95% 79,9 % a 90,3 %).

De manera general, los signos y síntomas más frecuentes fueron: tos (91,2 %; IC95% 86,0 % a 94,6 %), rinorrea (91,2 %; IC95 86,0 % a 94,6 %), dificultad respiratoria (87,1 %; IC95% 81,2 % a 91,3 %), tirajes (85,9 %; IC95% 79,9 % a 90,3 %), fiebre y sibilancias (81,2%; IC95% 74,6 % a 86,3 %).

Por otra parte, el infiltrado fue el hallazgo radiológico predominante en la población (31,2 %; IC95% 24,7 % a 38,5 %). El resto de características sociodemográficas, clínicas y radiológicas de la población general y de las dos cohortes estudiadas se presentan en la tabla 1.

La coinfección entre VSR e influenza fue reportada en el 17,7 % de los pacientes (IC95% 11,0 % a 27,1 %), siendo las más frecuentes: VSR + Influenza B (4/15; 26,7 %; IC95% 10,9 % a 52,0 %), Influenza AH1N1+Influenza A + Influenza B e Influenza AH1N1 + Influenza A (3/15; 20 % IC95% 7,1 % a 45,2 %). Además, en el 66,7 % (10/15; IC95% 41,7 % a 84,8 %) de las coinfecciones se detectaron antígenos de virus de influenza B.

La mayoría de la población estudiada requirió hospitalización (95,9 %; IC95% 91,8 % a 98,0 %). De estos, el 25,8 % (42/163; IC95% 19,7 % a 33,0 %) requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos, presentándose dos defunciones en la población estudiada.

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes Ag-positivos y Agnegativos en cuanto al sexo, procedencia, hallazgos radiológicos y a la sintomatología respiratoria asociada ( $p > 0,05$ ), excepto para taquipnea (IC95%<sub>diff</sub> 0,6 % a 29,1 %;  $p=0,022$ ) y sibilancias (IC95%<sub>diff</sub> 2,3 % a 25,6 %;  $p=0,009$ ).

**Tabla 1. Características demográficas, clínicas, radiológicas de pacientes pediátricos atendidos por sintomatología respiratoria en el HINFP-2014**

Variables	Ag-positivos (VSR+ Influenza) n (%)	Ag-negativos n (%)	Total n (%)
	85 pacientes	85 pacientes	170 pacientes
Coinfección	15 (17,7)		
Sexo			
Femenino	28 (32,9)	31 (36,5)	59 (34,7)
Masculino	57 (67,1)	54 (63,5)	111 (65,3)
Procedencia			
Urbana	73 (85,9)	73 (85,9)	146 (85,9)
Rural	12 (14,1)	12 (14,1)	24 (14,1)
Fiebre	70 (82,4)	68 (80,0)	138 (81,2)
Tos	79 (92,9)	76 (89,4)	155 (91,2)
Rinorrea	78 (91,8)	77 (90,6)	155 (91,2)
Dificultad respiratoria	74 (87,1)	74 (87,1)	148 (87,1)
Taquipnea	40 (47,1)	27 (31,8)	67 (39,4)
Cianosis	7 (8,2)	7 (8,2)	14 (8,2)
Tirajes	76 (89,4)	70 (82,4)	146 (85,9)
Sibilancias	75 (88,2)	63 (74,1)	138 (81,2)
Otros síntomas	43 (50,6)	39 (45,9)	82 (48,2)
Infiltrados	28 (32,9)	25 (29,4)	53 (31,2)
Atrapamiento de aire	11 (12,9)	9 (10,6)	20 (11,8)
Atelectasia	7 (8,2)	8 (9,4)	15 (8,8)
Otros diagnósticos radiológicos	15 (17,7)	14 (16,5)	29 (17,1)
Hospitalización	80 (94,1)	83 (97,7)	163 (95,9)
Ingreso a UCI	28 (32,9)	14 (16,5)	42 (24,7)
Complicaciones	33 (38,8)	16 (18,8)	49 (28,8)
Patologías concomitante	18 (21,2)	14 (16,5)	32 (18,8)
Defunción	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,2)

La aparición de complicaciones respiratorias fueron más frecuentes en la cohorte de pacientes Ag-positivos en comparación con la de los pacientes Ag-negativos (IC95%<sub>dif</sub> 6,4 % a 32,7 %;  $p=0,002$ ).

Igualmente, se observó diferencia significativa en la duración de la estancia hospitalaria (medianas: 4 días vs. 2 días;  $p=0,0001$ ) y en el requerimiento de UCI (32,9 % vs. 16,5 %; IC95%<sub>dif</sub> 3,5 % a 28,8 %;  $p=0,0001$ ). También, se encontró un RR ajustado = 1,76 (IC95% 1,1 a 2,8;  $p=0,004$ ) para el requerimiento de UCI en los pacientes Ag-positivos evaluados.

En cuanto a las coinfecciones víricas detectadas, los pacientes Ag-positivos para VSR y virus de influenza presentaron un mayor porcentaje de ingreso a UCI (IC95%<sub>dif</sub> 4,3 % a 45,5 %;  $p=0,011$ ) y una mayor estancia hospitalaria (mediana: 10 días vs. 6 días;  $p=0,0001$ ), en comparación con los pacientes Ag-positivos mono infectados.

## DISCUSIÓN

La infección por VSR está catalogada como una de las principales causas de enfermedad respiratoria aguda, presentándose especialmente en niños menores de dos años quienes presentan los cuadros clínicos más severos (12). El virus de influenza causa una infección viral de alta contagiosidad, la cual puede afectar severamente a niños, ancianos y portadores de enfermedades crónicas en los que la influenza puede ocasionar neumonía grave y ocasionalmente la muerte (4).

La sintomatología encontrada en la población pediátrica estudiada es coherente con lo reportado por otros autores, por ejemplo, García y otros, los cuales describen que alrededor de un tercio de los recién nacidos con infecciones virales respiratorias desarrollan síntomas de las vías respiratorias inferiores, tales como taquipnea, sibilancias, tos severa, dificultad respiratoria (15). Algo similar reportan Herrera y cols., en niños menores de 10 años, de diferentes sectores de Bogotá, que consultaron por infección respiratoria aguda (16).

Por otra parte, la mortalidad asociada a estos agentes víricos es coherente con lo reportado por otros autores (17).

La asociación encontrada entre la aparición de sibilancias y taquipnea con la presencia de antígenos virales en la población pediátrica estudiada es coherente con la patogenidad reportada para estos dos virus respiratorios en el contexto de la bronquiolitis (4, 8-9, 18).

Esto último junto a la mayor frecuencia de complicaciones respiratorias encontrada en la cohorte de pacientes Ag-positivos son coherentes con la mayor estancia hospitalaria y

con un mayor ingreso a UCI reportadas en este estudio, tanto para los pacientes mono infectados como para los que presentaron coinfección.

En cuanto a las limitaciones del presente estudio, éstas pueden derivarse de las características diagnósticas de la prueba de inmunocromatografía utilizada para la detección de los antígenos virus-específicos en las muestras clínicas, sumado a la ausencia de pruebas complementarias para confirmar la etiología vírica.

## CONCLUSIONES

Los resultados encontrados en este estudio indican que los pacientes pediátricos atendidos por sintomatología respiratoria, con presencia de antígenos virales (VSR o virus de influenza) en muestras de lavado broncoalveolar, presentaron, durante el curso de la infección, mayor frecuencia de taquipnea, de sibilancia y de complicaciones respiratorias. Igualmente, mayor probabilidad de requerir atención especializada en la UCI pediátrica y mayor estancia hospitalaria al ser comparados con los pacientes pediátricos Ag-negativos.

## REFERENCIAS

1. Mizgerd JP. Lung infection--a public health priority. *PLoS medicine*. 2006; 3 (2):e76.
2. Steed LL, Ball RT, Jr. Respiratory virus detection: beyond influenza and RSV into emerging infectious diseases. *Journal of the South Carolina Medical Association*. 2013; 109(3):85-7.
3. Crowther Z. Influenza and RSV: know the diagnostic options. *MLO: medical laboratory observer*. 2012; 44(11):36, 8.
4. Clark NM, Lynch JP, 3rd. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2011; 32(4):373-92.
5. Chen WH, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Kao CL, Chung MY, et al. Risk factors of severe novel influenza A (H1N1) infections in hospitalized children. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2012; 111(8):421-6.
6. Zhang Q, Zhao ZW, Xing ZL, Zhang B, Zheng HF, Sun LX. Analysis of the risk factors for influenza A (H1N1) pneumonia. *Biomedical reports*. 2013; 1(5):723-6.
7. Tripp RA. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Modulation at the Virus-Host Interface Affects Immune Outcome and Disease Pathogenesis. *Immune network*. 2013; 13(5):163-7.
8. Bont L. Current concepts of the pathogenesis of RSV bronchiolitis. *Advances in experimental medicine and biology*. 2009; 634: 31-40.
9. Brandenburg AH, Neijens HJ, Osterhaus AD. Pathogenesis of RSV lower respiratory tract infection: implications for vaccine development. *Vaccine*. 2001; 19(20-22):2769-82.
10. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *The Journal of pediatrics*. 2003; 143 (5 Suppl):S112-7.
11. Garcia CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010; 126 (6):e1453-60.
12. Ávila-Adarme LV, Castellanos JE. Diagnóstico virológico de la infección por virus sincitial respiratorio. *Revista Salud Bosque*. 2013; 3(1):23-36.

13. Organization WH. Regional update EW52, 2013. Influenza and other respiratory viruses. Pan American Health Organization, 2014.
14. Fundación Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja-La Casa del Niño. Boletín Epidemiológico. In: Centro de Investigación y Docencia, editor. 2014.
15. García García ML, Ordobás Gabin 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. Anales de pediatría. 2001; 55(2):101-7.
16. Herrera-Rodríguez DH, de la Hoz F, Mariño C, Ramírez E. Virus Respiratorios en Menores de Diez Años con Infección Respiratoria en el Hospital Militar Central de Bogotá 2000-2001. Revista de salud pública. 2007; 9: 576-86.
17. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and metaanalysis. Lancet. 2011; 378(9807):1917-30.
18. Moreno L. Infecciones respiratorias y sibilancias en pediatría. ¿Qué lugar ocupa el rinovirus? Archivos argentinos de pediatría. 2009; 107: 389-91.