

Frecuencia y estacionalidad de virus sincitial respiratorio en pacientes menores de 36 meses en el Hospital General de Chihuahua

Dr. Ismael Medina Orozco ¹
Dra. Luz de L. Caballero Holguín ²
Dr. Ricardo A. González Yunes ³
Dra. María E. Martínez Tapia ⁴

¹ Pediatra, Hospital General de Chihuahua
² Pediatra, Jefe del Servicio de Pediatría, Hospital General de Chihuahua
³ Pediatra Neonatólogo, Jefe del servicio de Neonatología, Hospital General de Chihuahua
⁴ Especialista en Epidemiología Aplicada, Jefe del servicio de Epidemiología, Hospital General de Chihuahua

Resumen

Antecedentes: El virus sincitial respiratorio (VSR) es la causa principal de infecciones de las vías aéreas inferiores en niños menores de 36 meses, especialmente de bronquiolitis y neumonía. En el Hospital General no se cuenta con una prueba de laboratorio para el diagnóstico específico de VSR, ni se conoce la frecuencia de este.

Objetivo: Determinar la frecuencia y estacionalidad del VSR en los niños menores de 36 meses con infección de vías aéreas inferiores en el Hospital General de Chihuahua Dr. Salvador Zubirán Anchondo.

Métodos: Se realizó un estudio observacional transversal prospectivo de agosto del 2008 a julio del 2009, en el cual se incluyeron todos los niños menores de 36 meses de edad con diagnóstico de infección de vías respiratorias inferiores, se realizó una prueba rápida para VSR utilizándose las pruebas EZ RSV (Laboratorio Becton Dickinson).

Resultados: Se incluyeron 52 pacientes, 35% (n=18) fueron positivos a VSR, 72% (n=13) de ellos fueron del sexo masculino, el mayor porcentaje de pacientes positivos se obtuvo entre los niños de menos de un año con 89% (n=16). La prematuridad fue el principal antecedente de importancia 28% (n=5), la mayor incidencia de casos se observó entre los meses de noviembre a abril.

Conclusiones: El VSR es una de las causas principales de infecciones de las vías aéreas inferiores en niños menores de 1 año. Por lo cual es importante contar con una prueba de laboratorio que permita realizar el diagnóstico oportuno.

Palabras Clave: Virus Sincitial Respiratorio, frecuencia, estacionalidad

Abstract

Background: Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading cause of infections of the lower airways such as bronchiolitis and pneumonia in children under 36 months. The General Hospital has no laboratory test for specific diagnosis, studies, data or frequency.

Objective: To determine the number of patients and seasonal morbidity of RSV in children under 36 months with lower respiratory tract infection in the General Hospital of Chihuahua.

Methods: We performed a prospective cross-sectional study during the month of August 2008 to July 2009, which included all children under 36 months of age with a diagnosis of lower respiratory tract infection, had made a rapid test for RSV using the EZ RSV test (Becton Dickinson Laboratory).

Results: We admitted a total of 52 patients, of which, 35% (n=18) were positive for RSV, 72% (n=13) of them were males, the highest percentage 89% (n=16) were found in children under the age of 12 months that were infected with the virus. Prematurity was the major important antecedent in patients positive for RSV. The highest incidence was observed between the months of November and April.

Conclusions: RSV is a major cause of infections of the lower airways in children under the age of 12 months. Therefore it is important to have the lab test to facilitate early diagnosis.

Keywords: Respiratory Syncytial Virus, frequency, seasonality

*Correspondencia:

Dr. Ismael Medina Orozco.

Dirección: Calle Ponciano Arriaga 3710, Colonia Granjas, C.P. 31160, Chihuahua, Chihuahua, México.

Teléfono: (614) 233-08-76.

Correo electrónico: dr_imedina@hotmail.com

Introducción

El virus sincitial respiratorio (VSR) fue descubierto en 1956, pero no fue inicialmente asociado con las enfermedades entre los niños. De hecho, se observó que un grupo de 14 chimpancés, sufrían de catarro y resfriado, Morris y colaboradores aislaron un nuevo virus de uno de los chimpancés.¹ Llamaron a este nuevo virus, agente de coriza chimpancé (CCA). Ya sea que este agente también fue capaz de infectar a los humanos no se sabía entonces, pero la infección cruzada se sospechó porque un trabajador de laboratorio desarrolló anticuerpos específicos frente al CCA. Posteriormente, Chanock y colaboradores, confirmaron que el agente causaba enfermedad respiratoria en humanos cuando se obtuvieron dos aislamientos en dos niños que no se distinguían de la CCA. Estos aislamientos fueron recuperados de los hisopos de garganta de un niño con bronconeumonía (cepa Long) y de un niño con laringotraqueobronquitis (cepa Snyder).¹

Posteriormente, el anticuerpo específico para la neutralización del CCA fue encontrado para estar presente en la mayoría de los niños en el momento que alcanzaron la edad escolar. El agente "coriza chimpancé" era entonces el más apropiado nombre del virus sincitial respiratorio para denotar sus manifestaciones clínicas y de laboratorio, denominándose a partir de ese momento de esta forma, debido al efecto citopático característico del virus, la formación de células gigantes multinucleadas en cultivo celular de células Hep2 o HeLa.^{1,2}

La supervivencia del VSR en el ambiente parece depender en parte del tiempo de secado y punto de rocío. A temperatura ambiente, el VSR en las secreciones de los pacientes puede sobrevivir en superficies no porosas, de 3 a 30 horas.³ En las superficies porosas, como tela y papel de seda, la supervivencia suele ser más breve, por lo general menos de una hora. La infectividad del VSR en las manos es variable de persona a persona, pero por lo general menos de una hora.

Las infecciones por VSR ocurren en todo el mundo, las epidemias anuales varían en severidad y se producen en el invierno y la primavera en climas templados, difundido durante un período de 20 o más semanas, en general, de octubre a mayo. En climas más cálidos, la actividad del VSR puede ser más prolongada o presente, incluso durante todo el año.⁴ Prácticamente todos los niños se infectan en los primeros años de vida, y el VSR causa una gran morbilidad en esta población. Alrededor de 1 al 2% de todos los bebés sanos requieren hospitalización por bronquiolitis y de 2 al 5% de estos requieren ventilación mecánica.¹ El período de incubación es de 4 a 5 días, el virus se multiplica en la nasofaringe y se disemina

a vías inferiores. Los signos y síntomas de enfermedad en vías respiratorias bajas se presentan 2-3 días después de la aparición de la rinorrea, e incluyen disnea, tos, taquipnea y sibilancias respiratorias diseminadas. Puesto que el cuadro clínico que produce el VSR es indistinguible del de infecciones del tracto respiratorio inferior con otras etiologías, bacterianas o virales, es importante disponer de técnicas de diagnóstico rápidas y sensibles. El diagnóstico de las infecciones con VSR se ha centrado tradicionalmente en la técnica de cultivo, aislando el virus de secreciones nasofaríngeas. Sin embargo, los métodos de cultivo celular son generalmente lentos, con tiempo de espera de una semana para tener un resultado, y su sensibilidad puede ser afectada por la labilidad del virus y la susceptibilidad de la línea celular utilizada. El desarrollo de técnicas inmunoquímicas para la detección directa del virus, tales como la inmunofluorescencia indirecta y los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) han tenido gran auge debido a que el virus representa un serio problema en pabellones infantiles y en áreas de cuidado intensivo. Estos métodos son mucho más rápidos que los cultivos celulares, dan resultados el mismo día, pero su sensibilidad y especificidad son variables. Pruebas rápidas de diagnóstico para el antígeno del VSR o detección de ácidos nucleicos en general tienen un buen desempeño en comparación con las técnicas de cultivo de VSR con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 93%.⁵ Las pruebas de diagnóstico rápido para VSR mejoran los esfuerzos para el control de las infecciones hospitalarias⁶ y en muchos casos se puede realizar con poco conocimiento técnico.

Material y métodos:

Se realizó un estudio observacional transversal prospectivo, se incluyeron menores de 36 meses de edad con diagnóstico de infección de vías aéreas inferiores, diagnosticados e ingresados durante el periodo de estudio, de agosto del 2008 a julio del 2009, a los cuales se les hizo una prueba rápida de detección para VSR utilizándose la prueba Directigen EZ RSV (Laboratorio Becton Dickinson) proporcionados por Abbott Laboratories de México, esta tiene una sensibilidad del 92% y especificidad del 93%.⁵ Esta prueba se realiza con un aspirado de secreción nasofaríngea, agregándose 2 ml de solución fisiológica al 0.9%, se mezcla, centrifuga y se extraen 250 microlitros al cual se le agregan 3 gotas del Reactivo E de Extracción, se agita y se colocan 2 gotas en el dispositivo BD RSV, el cual contiene una línea de control de antígeno VSR desactivado y una línea de anticuerpos monoclonales anti-VSR en la membrana, se obtiene el resultado a los 15 minutos o hasta un máximo de 60 minutos. Se excluyeron del estudio a los pacientes que no fue posible tomar la muestra al momento de su hospitalización y aquellos cuya muestra presentó huellas de

sangre, así como en los que la prueba rápida no fuera interpretable. La información fue capturada en formato Excel, y se analizó en el programa estadístico EPI INFO (ver 3.4.1), se realizó un análisis simple obteniendo medidas de frecuencia, se utilizó X2 como prueba de hipótesis, con valor de p menor a 0.05.

Resultados:

Durante el periodo de estudio ingresaron un total de 250 pacientes con patología respiratoria, 52 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión. El 35% (n=18) fueron positivos para VSR, de los pacientes positivos, 72% (n=13) fueron del sexo masculino, el mayor porcentaje de pacientes positivos, se obtuvo en el rango de edad de 1-12 meses con 89% (n=16). La prematuridad, 28% (n=5) fue el principal antecedente de importancia que se obtuvo en estos pacientes (**Tabla 1**). El cuadro clínico característico que presentaron los pacientes positivos para VSR fue tos y sibilancias con 50% (n= 9) y 38% (n=7) respectivamente (**Tabla 2**). Al ingreso, 56% (n=10) presentaron dificultad respiratoria moderada con base en la clasificación de Silverman Anderson. En cuanto al análisis de la biometría hemática, se obtuvo como resultado que 72% (n=13) presentó neutrofilia. En la interpretación de la radiografía de tórax se encontró que 88% (n=16) presentó infiltrado intersticial, 6% (n=1) presentó datos de atrapamiento aéreo y 6% (n=1) datos de consolidación, el diagnóstico principal al momento del ingreso fue de bronconeumonía, seguido de bronquiolitis con 61% (n=11) y 33% (n=6) respectivamente (**Tabla 3**). El manejo al momento del ingreso, fue antibiótico en 72% (n=13) y sólo 28% (n=5) se manejaron con medidas de soporte. La estacionalidad fue del mes de noviembre al mes de abril con un pico durante los meses de diciembre a febrero (**Gráfica 1**).

Discusión:

El VSR es una de las causas principales de infecciones de las vías aéreas inferiores en niños menores de 2 años, especialmente bronquiolitis y neumonía⁶, el estudio fue realizado de agosto de 2008 a julio de 2009 encontrándose una frecuencia de 35% de pacientes positivos a VSR, coincidiendo con el trabajo realizado por Noyola y colaboradores en San Luis Potosí, donde la frecuencia de VSR constituyó 30% de los ingresos hospitalarios por neumonía⁷, el principal diagnóstico clínico al momento del ingreso en los pacientes con VSR fue bronconeumonía, lo cual se explica dado que el VSR puede ser el agente causal de bronquitis, traqueobronquitis y neumonía.⁸ Además en el análisis de la fórmula blanca y la radiografía al momento del ingreso encontramos que los pacientes

con VSR presentan neutrofilia e infiltrado reticular lo cual coincide con el diagnóstico clínico al momento del ingreso, sin embargo esto no coincide con lo descrito en la literatura, ya que de acuerdo a Martínez-García JJ, *et al*, en 2008, la principal característica radiográfica es el atrapamiento de aire y en cuanto a la biometría hemática reportan predominio de leucocitosis sin

Tabla 1. Antecedentes de importancia en pacientes positivos y negativos para VSR

| Antecedentes | Positivos a VSR | | Negativos a VSR | | Valor de p |
|---|-----------------|----|-----------------|----|------------|
| | n | % | n | % | |
| Prematuridad | 5 | 28 | 7 | 21 | 34 |
| Asma | 0 | 0 | 3 | 9 | -- |
| Infección de vías respiratorias recurrentes | 4 | 22 | 9 | 26 | 0.50 |
| Hacinamiento | 0 | 0 | 2 | 6 | --- |
| Cardiopatía | 2 | 11 | 3 | 9 | 0.57 |
| Exposición al humo de tabaco | 1 | 6 | 1 | 3 | 0.57 |
| Ninguno | 6 | 33 | 9 | 26 | 0.27 |

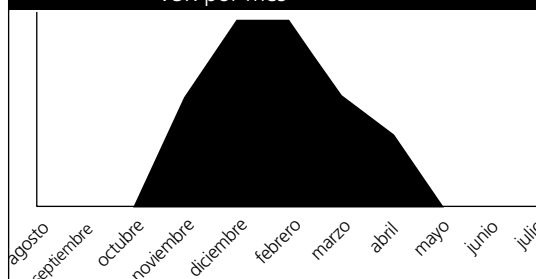
Tabla 2. Cuadro clínico de los pacientes positivos y negativos para VSR

| Cuadro Clínico | Positivos a VSR | | Negativos a VSR | |
|----------------|-----------------|-----|-----------------|----|
| | n | % | n | % |
| Tos | 9 | 50 | 26 | 76 |
| Sibilancias | 7 | 38 | 5 | 15 |
| Cianosis | 1 | 6 | 0 | 0 |
| Taquipnea | 1 | 6 | 2 | 6 |
| Rinorrea | 0 | 0.0 | 1 | 3 |

Tabla 3. Diagnósticos clínicos de ingreso de pacientes positivos y negativos para VSR

| Diagnóstico | Positivos a VSR | | Negativos a VSR | |
|----------------|-----------------|----|-----------------|----|
| | n | % | n | % |
| Bronquiolitis | 6 | 33 | 12 | 35 |
| Bronconeumonía | 11 | 61 | 18 | 53 |
| Neumonía | 1 | 6 | 4 | 12 |

Gráfica 1. Frecuencia de casos positivos para VSR por mes



diferencial⁹, la prematuridad (28%) fue el principal factor de riesgo para presentar enfermedad por VSR seguido por infección de vías aéreas recurrente, coincidiendo con el PICNIC Study Group en Canadá, donde encontraron factores de riesgo significativos como nacer en la primera parte de la estación, pequeños para edad gestacional, asistencia a guarderías, más de dos fumadores en el hogar, hacinamiento, hermanos en edad escolar, incluso el sexo masculino.¹⁰ El rango de edad predominante fue de 1-12 meses lo cual coincide con la literatura, donde se muestra que el VSR causa gran morbilidad en pacientes durante los primeros años de vida, de estos del 1 al 2% requieren hospitalización por bronquiolitis y el 2 a 5% requieren de manejo con ventilación asistida¹, además en el estudio de Bueno Campaña *et al* en 2008, encontró una frecuencia de VSR del 35.2% en pacientes menores de 6 meses¹¹, siendo similar a nuestro estudio. La sintomatología presentada por los pacientes al momento del ingreso fue tos y sibilancias, asimismo cursaron con dificultad respiratoria moderada, lo cual coincide con el estudio de Mujica *et al* en 2008 mencionándose que los síntomas predominantes fueron dificultad respiratoria en 50%, sibilancias, rinorrea y tos seca en 37%.¹² El manejo médico al momento del ingreso que se estableció fue con antibiótico en el 72% de los casos positivos, este no es el manejo indicado ya que se trata de un agente viral, y en diversos artículos se

menciona que el manejo a establecer para VSR debe ser sintomático, en algunas ocasiones se sugiere el uso de antiinflamatorios y antivirales, según la gravedad del caso, incluso se ha propuesto el uso de broncodilatadores en combinación con antivirales lo cual ha tenido resultados inconsistentes.⁹ La estacionalidad del virus, fue del mes de noviembre al mes de abril con un pico máximo durante los meses de diciembre a febrero (periodo de otoño a primavera), si lo comparamos con los resultados obtenidos por el Vanderbilt Vaccine Evaluation Clinic donde analizaron la estacionalidad en Estados Unidos encontrando que el VSR tiene una estacionalidad de octubre a mayo con variaciones dependiendo del clima geográfico donde en climas cálidos puede tener una presencia hasta por todo el año.⁴ En la ciudad de México, según la reunión de consenso para VSR en América Latina, publicado en 2006, se presenta una estacionalidad de agosto a noviembre.⁸

Agradecimientos:

A los médicos adscritos y residentes del servicio de pediatría del Hospital General de Chihuahua por su valioso apoyo para la realización del estudio.

Al laboratorio farmacéutico Abbott Laboratories de México por haber proporcionado las pruebas rápidas para la detección de VSR.

Referencias

1. Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed.
2. Meissner, C. Reducing the Impact of Viral Respiratory Infections in Children. *Pediatr Clin N Am* 52 (2005) 695- 710.
3. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*. 2001;344:1917-1928.
4. Meissner C: Summary: Seasonal and geographic variation in respiratory syncytial virus outbreaks across the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:S60.
5. Leonard R. Krilov, Evaluation of a rapid diagnostic test for Respiratory Syncytial Virus (RSV) potential for bedside diagnosis, *Pediatrics* 1994;903-906.
6. Doan *et al*. A Randomized, Controlled Trial of the Impact of Early and Rapid Diagnosis of Viral Infections in Children Brought to an Emergency Department with Febrile Respiratory Tract Illnesses. *J Pediatr* 2009;154:91-5.
7. Daniel E. Noyola *et al*. Contribution of Respiratory Syncytial Virus, Influenza and Parainfluenza Viruses to acute respiratory infections in San Luis Potosi, Mexico, *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:1049-1052.
8. Murguía, *et al*. Virus sincitial respiratorio en América latina, *Neo Reviews* No. 1, 2006.
9. Martínez, *et al*. Características clínicas y epidemiológicas de bronquiolitis por virus sincitial respiratorio en el Hospital Pediátrico de Sinaloa "Dr. Rigoberto Aguilar Pico" *Paediatr Mex* 2008;1:37-42.
10. Law B, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DSC, Mitchell I, *et al*. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study of Predictors of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection for Infants Born at 33 through 35 Completed Weeks of Gestation. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:806-14.
11. Bueno Campaña, *et al*. Infecciones virales de vías respiratorias. *An Pediatr (Barc)* 2008;69 (5)400-5.
12. María Fernanda Mojica y cols. Virus sincitial respiratorio en infección respiratoria aguda, *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*, vol 21, Num 2, Abril-Junio 2008.