ARTÍCULO ORIGINAL
Arch Pediatr Urug 2007; 78(4)

Virus respiratorio sincicial: identificación reiterada en niños

Dras. Maren K. Machado[1], María José Guala[2], Catalina Pírez[3]

1. Profesora Adjunta Clínica Pediátrica.
2. Posgrado de Pediatría.
3. Profesora Directora Clínica Pediátrica
Clínica Pediátrica "A". Facultad de Medicina. UDELAR.
Hospital Pereira Rossell.
Fecha recibido: 7 de agosto de 2007.
Fecha aprobado: 18 de diciembre de 2007.

Resumen

Las infecciones respiratorias bajas constituyen una importante causa de morbimortalidad en la edad pediátrica. El virus respiratorio sincicial (VRS) es la principal causa de infecciones respiratorias agudas bajas en niños pequeños. Durante los años 2003 y 2004 se asistió a un grupo de niños que, luego de una primera infección respiratoria por VRS, reingresaron por reaparición de síntomas respiratorios, identificándose nuevamente antígenos de VRS en secreciones nasofaríngeas. Al asistir a estos niños se planteó la interrogante de si se trataba de reinfecciones por cepas diferentes del virus o de una infección persistente por la misma cepa. Con el objetivo de describir las características clínicas y la evolución de estos pacientes se analizaron sus historias clínicas. Se identificaron 8 pacientes que compartían determinadas características como la corta edad y muchos factores de riesgo para enfermedad grave por VRS. Cursaron infecciones graves, con alto requerimiento de ingreso a unidad de terapia intensiva y asistencia ventilatoria mecánica. Cuatro pacientes permanecieron con requerimiento de oxígeno después del alta; un paciente falleció a los 4 meses de la primera infección. En un futuro debemos intentar aclarar si estos pacientes presentan reinfecciones o excreción viral prolongada, mediante técnicas más precisas, lo que permitirá mejorar la atención individual y colectiva de estos niños.

Palabras clave:
VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO HUMANO
INFECCIONES POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO
RECURRENCIA
FACTORES DE RIESGO

Summary

Low tract respiratory infections are an important morbid-mortality cause in children. Respiratory syncytial virus (RSV) is the main cause. This study describes children who had the virus identified after the first infection during the years 2003 and 2004 and returned with respiratory symptoms, being the virus recognized again. The main doubt was whether this was a new infection by a different serotype or it was a persistent infection by the same serotype. The stories were analyzed in order to describe the evolution and clinical characteristics. 8 patients had shared characteristics such as short age, severe infections requiring entrance at the ICU and mechanical ventilation. 4 patients left the hospital requiring oxygen and 1 died four months after the first infection. In the future whether it is a new infection or a longer viral excretion should be determined in order to improve the evolution and the attention of these children.

Key words:
RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS, HUMAN
RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTIONS
RECURRENCE
RISK FACTORS

Introducción

Las infecciones respiratorias bajas son una importante causa de morbimortalidad en la edad pediátrica. En el año 2005 constituyeron la sexta causa de muerte en los menores de 1 año, con una tasa de 0.4 por 1.000 nacidos vivos [(1)]. Representan una importante causa de internación en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rosell (HP-CHPR). En el año 2005 ingresaron 2.130 niños por esta patología, representando el 33,2% de los ingresos anuales [(2)].

El virus sinsicial respiratorio (VRS) es la principal causa de infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) en lactantes y niños pequeños [(3-5)], siendo el agente más frecuentemente identificado en niños hospitalizados por bronquiolitis y neumonía viral [(6)].

Desde 1998, en el HP-CHPR, la incorporación de técnicas de investigación de virus respiratorios en secreciones nasofaríngeas ha permitido ampliar los conocimientos acerca de dichas infecciones [(7)].

Este agente viral puede causar entidades clínicas muy variadas, desde un resfriado común hasta una neumonía grave [(3)].

Más de 50-70% de los niños adquieren una infección por VRS durante el primer año de vida. Prácticamente todos los niños se han contagiado al segundo año de vida [(8)].

La mayoría de los niños tienen una única infección asociada con enfermedad de las vías aéreas inferiores[3]. Las infecciones subsecuentes por VRS son frecuentes, ya que la inmunidad contra este virus es transitoria e imperfecta, aunque habitualmente son de menor gravedad o asintomáticas [6]. La infección de las vías aéreas inferiores induce alguna resistencia a la enfermedad; las sucesivas reinfecciones protegen a los niños mayores y a los adultos contra enfermedades más graves [3].

Luego de adquirir una infección respiratoria por VRS el período de excreción viral varía entre 1 y 21 días con una media de 7 días [3]. Este período de excreción puede prolongarse hasta 6 semanas en pacientes inmunodeprimidos [3,8-10].

La mayoría de las enfermedades graves por VRS ocurren entre los 2 y 3 meses de edad [11]. Además de la edad cronológica, otros factores se asocian con mayor severidad en estas infecciones: el sexo masculino; factores ambientales como el hacinamiento y la exposición pasiva al humo del tabaco; la ausencia de alimentación a pecho materno; entidades subyacentes como enfermedades cardíacas, sobre todo las que asocian hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar crónica como broncodisplasia pulmonar o fibrosis quística, prematurez o estados de inmunosupresión [5,12,13].

Durante los años 2003 y 2004 en el CHPR se asistió a un grupo de niños que luego de una primera infección respiratoria por VRS reingresaron por reaparición de síntomas respiratorios, identificándose nuevamente antígenos de VRS en secreciones nasofaríngeas. Estos casos clínicos generaron la siguiente interrogante: ¿se trataba de niños que sufrieron reinfecciones sintomáticas por una nueva cepa de VRS o se trataba de una infección persistente por la misma cepa? Esta comunicación intenta aportar algunos aspectos clínicos para la mejor comprensión de este problema.

Objetivo

Describir las características clínicas y la evolución de pacientes hospitalizados en el CHPR durante los años 2003 y 2004, en los cuales se identificó, en forma reiterada, la presencia de antígenos de VRS en secreciones nasofaríngeas para lograr una mayor comprensión de este fenómeno.

Material y métodos

Los autores analizaron en forma retrospectiva las historias clínica de ocho pacientes que ingresaron al hospital por IRAB por VRS, en los que posteriormente reaparecen los síntomas respiratorios, identificándose nuevamente antígenos VRS en secreciones nasofaríngeas.

Se registraron de todos los niños: sexo, edad, edad gestacional y peso al nacer.

Los diagnósticos al ingreso de la primera internación por VRS aparecen en la tabla 2. Cuatro pacientes requirieron ingreso a unidad de terapia intensiva, permaneciendo allí entre 6 y 37 días, mediana 19 días. Los cuatro pacientes requirieron AVM que se prolongó entre 3 y 20 días, mediana 12 días.

Se buscaron factores de riesgo, que habitualmente se asocian con mayor gravedad en las infecciones por este agente: prematurez, alimentación artificial, tabaquismo materno y enfermedades previas como cardiopatías congénitas, broncodisplasia pulmonar, fibrosis quística o estados de inmunosupresión.

De la primera infección por VRS se consignaron: internación en CTI; necesidad de asistencia ventilatoria mecánica (AVM) y duración de la misma; días de requerimiento de oxígeno.

Se registraron los días entre la primera y las subsiguientes detecciones de antígenos virales y si los niños presentaron síntomas respiratorios en ese período.

El seguimiento de los pacientes entre las sucesivas internaciones y al alta se realizó a través de los registros en la historia clínica de policlínica.

Resultados

Se identificaron ocho pacientes. Sus edades estaban comprendidas entre 11-150 días, con una mediana de 46 días. Siete pacientes eran varones; dos eran prematuros; tres presentaron bajo peso al nacer. Dos de cinco pacientes eran hijos de madres fumadoras, desconociéndose este dato en tres pacientes. Cuatro niños recibieron pecho materno, desconociéndose este dato en dos pacientes. Dos niños tenían patologías previas: uno, una cardiopatía congénita y otro una enfermedad de membrana hialina (EMH) (tabla 1).

Tabla 1. VRS: Identificación reiterada en niños. Características de los pacientes.

Caso	Edad	Sexo	PT*	BPN**	Madre fumadora	PD***	APP****
1	11 d	M	Sí	Sí	?	No	DAP*****
2	1m 20/30	M	No	No	Sí	No	No
3	1m 16/30	M	No	No	?	Sí	No
4	5 m	M	No	No	No	?	No
5	2 m	M	Sí	Sí	No	Sí	EMH
6	4 m	M	No	No	?	Sí	No
7	20 d	M	No	No	No	Sí	No
8	27 d	F	No	Sí	Sí	?	No

* Pretérmino (PT).
** Bajo peso al nacer (BPN).
*** Pecho directo (PD).
**** Antecedentes de patologías previas.
***** Ductus arterioso permeable.

Tabla 2. VRS: Identificación reiterada en niños. Evolución clínica de los pacientes durante la primera internación.

Caso	Diagnóstico	CTI	AVM	Días oxigeno

			ingreso	
1	Bronquiolitis	Sí	60 HS	O_2 DEP*
2	Bronquiolitis	Sí	20 días	60 días
3	Neumonía	No	No	10 días
4	Neumonía	No	No	O_2 DEP
5	Bronquiolitis	Sí	12 días	O_2 DEP
6	Bronquiolitis	Sí	10 días	17 días
7	Bronquiolitis	No	No	10 días
8	Bronquiolitis	No	No	27 días

* Oxígeno dependiente.

La internación más prolongada fue de 2 meses, en un lactante que adquirió una sobreinfección bacteriana. Durante su estadía en CTI se diagnosticó una neumonía con empiema a *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, que se complicó con una osteomielitis costal. Presentó una buena evolución posterior, siendo dado de alta a domicilio.

La segunda detección del VRS se realizó entre 14 y 379 días, luego de la primera investigación con una mediana de 120 días (tabla 3).

Cuatro pacientes permanecieron con requerimiento de oxígeno después del alta, tres de ellos luego de la primera internación, otro luego de la segunda internación. Esta oxígeno-dependencia se mantuvo mientras duró el seguimiento.

Un paciente falleció a los 4 meses de la primera infección, era un varón, que nació de un embarazo de término, con peso adecuado al nacer, previamente sano, alimentado con leche fórmula, hijo de madre fumadora. Ingresó al mes y 20 días por bronquiolitis, identificándose VRS en sus secreciones nasofaríngeas. Requirió ingreso a cuidado intensivo y AVM durante 20 días. Se otorgó el alta a domicilio a los 2 meses. Reingresó a los 6 días por exacerbación de los síntomas. Nuevamente se detectaron antígenos de VRS de secreciones nasofaríngeas. Requirió nuevamente ingreso a CTI falleciendo a los 45 días de su segundo ingreso al hospital.

Discusión

Este pequeño grupo de pacientes, además de la identificación reiterada de VRS de sus secreciones nasofaríngeas, comparten determinadas características que lo hacen especial.

Casi todos pertenecen al sexo masculino. En la mayoría de estudios de niños hospitalizados por una infección por VRS, predominan los varones [6]. Es sabido que el sexo masculino es un factor de riesgo para enfermedad grave [12].

Tabla 3. VRS: Identificación reiterada en niños. Segunda y tercera detección de VRS.

Caso	Edad 2º VRS +	Tiempo entre 1º y 2º detección	Síntomas al ingreso	Edad 3º VRS +	Tiempo entre 2º y 3º detección	Síntomas
1	13 m	12 m	Sí	15 m	2 m	Sí
2	4 m	2 m	Sí	-	-	-
3	2 m	14 d	Sí	2 m 19 d	19 d	Sí
4	6 m	1 m	Sí	8 m	2 m	Sí
5	4 m	2 m	Sí	-	-	-
6	5 m	1 m	Sí	6 m	1 m	Sí
7	3 m	2 m	Sí	5 m	2 m	Sí
8	1 m 17/30	1 m	Sí	-	-	-

Todos los pacientes presentaron síntomas respiratorios (rinorrea, sibilancias) entre la primera y segunda detección. La segunda internación, en todos los casos, fue por insuficiencia respiratoria.

Cinco pacientes reingresaron por tercera vez. Presentaron síntomas respiratorios entre la segunda y tercera internación, debiendo ingresar por exacerbación de ellos e insuficiencia respiratoria. Transcurrieron entre el segundo egreso y el tercer ingreso una media de 45 días.

Son lactantes muy pequeños, la mayoría (6/8) menores de 3 meses. En una unidad de internación del HP-CHPR para pacientes con IRAB, durante los meses fríos del año 2004, 21,5% de los pacientes fueron menores de 3 meses [14]. El pico incidencia de casos de hospitalización por VRS, según la bibliografía internacional, ocurre entre los 2 y 5 meses [6].

Destacamos que tres de estos niños eran neonatos. La infección por VRS en niños menores de 4 semanas es infrecuente [6]. Los altos niveles de anticuerpos maternos estarían implicados en este hecho, por lo menos parcialmente. La clínica de la infección por VRS en este grupo de edad es variable, en general con pocos o ningún signo de enfermedad severa [6,15].

La mayoría de la población asistida en este hospital proviene de un medio socioeconómico deficitario, donde es frecuente el hacinamiento. Es importante el antecedente ambiental de madre fumadora (2/5) así como la no alimentación a pecho materno (2/6).

Este grupo de niños tenían, además, otros factores de riesgo para enfermedad grave por VRS como: prematurez (2/8), bajo peso al nacer (3/8), patología previa (uno presentaba una cardiopatía congénita y otro broncodisplasia pulmonar). La incidencia de enfermedades previas es superior a la reportada en una cohorte de pacientes menores de 2 años que ingresaron al HP-CHPR por IRAB (7,8%) [7], pero es menor que las cifras publicadas internacionalmente (30 a 70% para niños hospitalizados por una infección causada por VRS) [6].

Estos niños cursaron una enfermedad grave, requiriendo internación en CTI y AVM la mitad de ellos. Las internaciones en CTI fueron prolongadas, así como la necesidad de AVM. En un grupo de 220 niños menores de 2 años hospitalizados en el HP-CHPR en el año 1999 por infección por VRS, el porcentaje de niños que requirió internación en CTI fue menor, 8,6% [7]. La literatura internacional informa que, en un período de 15 años consecutivos, entre 5 y 25% de los niños hospitalizados por infecciones por VRS requirió cuidados intensivos [6].

La mortalidad de este grupo de pacientes fue de 1/8. En el año 1999 se registró una mortalidad menor al 1% en niños ingresados al HP-CHPR por IRAB [7]. La literatura internacional reporta una mortalidad de 1 a 3% [6]. Los factores de riesgo que tienen mayor asociación con mortalidad en la enfermedad por VRS son la prematurez, la corta edad y la presencia de enfermedades subyacentes [6].

Cuatro pacientes persistieron con síntomas respiratorios recurrentes, con requerimiento de oxígeno permanente y prolongado.

Durante la asistencia de este grupo de pacientes nos preguntamos si estábamos ante reinfecciones por VRS o ante una infección persistente por el mismo virus.

Las reinfecciones por VRS son frecuentes, ya que la infección por este virus no genera una buena respuesta inmunitaria [16]. Se dan, sobre todo, en niños mayores y adultos [3,5,6]; en general son leves y consisten en tráqueo-bronquitis o infecciones del tracto respiratorio superior [3,6]. La mayoría de los niños presenta una sola infección asociada con enfermedad de las vías aéreas inferiores [3], aunque se han reportado casos de IRAB reiteradas por VRS en niños [6].

Además se ha visto que los niños que presentan una primera infección grave raramente tienen una segunda o subsecuentes infecciones graves, a menos que existan enfermedades subyacentes [6].

En la mayoría de los casos la enfermedad del tracto respiratorio inferior induciría algún grado de resistencia a la enfermedad que protegería al individuo ante futuras infecciones [3].

Por lo expuesto, el hallazgo de identificaciones reiteradas de VRS en este grupo de pacientes tendría baja probabilidad de corresponder a infecciones reiteradas.

La excreción prolongada de VRS, puede verse en pacientes con inmunodeficiencias [3]. Se han comunicado casos de excreciones prolongadas en pacientes portadores de virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) [10,17].

En algunos casos comunicados de aislamiento reiterado de VRS en niños portadores de inmunodeficiencia, los estudios de genética molecular permitieron comprobar que se trataba de la misma cepa de VRS [18,19].

En los niños estudiados no se había documentado un estado de inmunodeficiencia previo, por lo que no se explicaría la persistencia de la infección viral.

De acuerdo a lo expuesto se mantiene la interrogante de si estamos ante infecciones reiteradas sintomáticas por distintas cepas de VRS o a la infección persistente por una misma cepa del virus. En esta serie el diagnóstico de la infección por VRS sólo se realizó por detección de antígenos en aspirado nasofaríngeo. La única forma de dilucidar esta interrogante es identificar el serotipo de las cepas responsables de las infecciones. En futuras investigaciones es necesario utilizar otras técnicas para poder catalogar a las cepas desde el punto de vista molecular.

Nuestro país cuenta con la tecnología necesaria para realizar la genotipificación viral, por lo que se podrían instrumentar futuros proyectos de investigación que permitieran avanzar en el conocimiento de estas interrogantes.

El esclarecimiento de estas dudas brindará información muy útil en la atención individual de estos pacientes, evitando infecciones intrahospitalarias. Asimismo, esta información puede contribuir al desarrollo de futuras vacunas contra este virus.

Referencias bibliográficas

1. **Ministerio de Salud Pública (Uruguay).** Informe anual 2005 sobre Mortalidad Infantil. Montevideo: MSP, 2006.

2. **Pinchak MC, Hackembruch C, Algorta G, Rubio I, Montano A, Pirez MC, et al.** Estrategia de atención hospitalaria de niños con infección respiratoria aguda baja. Arch Pediatr Urug 2007; 78(1): 15-22.

3. **Darville T, Yamauchi T.** Virus sincicial respiratorio. Pediatr Rev 1998; 19(4): 126-32.

4. **Glezen W.** Diagnosis of viral respiratory illness. In: Chernick V, Kendig EL. Disorders of the Respiratory Tract in Children. 6 ed. Philadelphia: Saunders, 1998: 511-7.

5. **Welliver R.** Respiratory Syncytial Virus and Other Respiratory Viruses. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: S6-12.

6. **Breese Hall C.** Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kapplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Disease. 5 ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 2315-41.

7. **Ferrari AM, Pírez MC, Ferreira A, Rubio I, Montano A, Lojo R, et al.** Estrategia de atención de niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas bajas. Rev Saúde Pública 2002; 36(3): 292-300.

8. **Palomino MA, Larenas J, Moraga G, Avendaño LF.** Severidad clínica de la infección respiratoria aguda baja primaria por virus respiratorio sincicial grupos A y B. Rev Chil Pediatr 2004; 75 (Supl): S18-24.

9. **Ogra PL, Patel J.** Respiratory syncytial virus infection and the inmunocompromised host. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: 246-9.

10. **King J, Burke A, Clemens J, Nair P, Farley J, Vink P, et al.** Respiratory syncytial virus illnesses en human immunodeficiency virus and non-human immunodeficiency.

Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 733-9.

11. **Welliver R.** Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: S6-12.

12. **Weisman L.** 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: S33-9.

13. **Meissner HC.** Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J 2003: 22: S40-5.

14. **Pinchak C, Machado M K, Flores D, Pirez C, Algorta G, Sehabiague G, et al.** Estrategia de atención hospitalaria en niños con infección respiratoria aguda baja. Evaluación del cumplimiento del plan en una unidad de internación. Procedente del 25º Congreso Uruguayo de Pediatría; 2005, oct.30-nov 1; Montevideo, Uruguay.

15. **Bello O, Langenhin M, Pujadas M, Mateo S, Chiaparelli H.** Infecciones graves por virus respiratorio sincicial en lactantes menores de tres meses. Incidencia en pacientes sin factores de riesgo clásicos. Arch Pediatr Urug 2001; 72 (S): S20-S25.

16. **Scott PD, Ochola R, Ngama M, Okiro EA, James Nokes D, Medley GF, et al.** Molecular analysis of respiratory syncytial virus reinfections in infant from coastal Kenya. J Infect Dis 2006; 193 (1): 59-67.

17. **King JC.** Community respiratory viruses in individuals with human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1997; 102 (3A): 19-24.

18. **Arbiza J, Berois M, Delfraro A, Frabasile S, Mitoma FD, Milk R, et al.** Genetic characterization of respiratory syncytial viruses isolated from consecutive acute respiratory infections in a HIV infected child. J Clin Virol 2006; 35 (1): 41-5.

19. **Lazar I, Canaan A, Weibel C, Kahn JS.** Novel mutations in the respiratory syncytial virus G gene identified in viral isolates from a girl with severe combined immune deficiency treated with intravenous immune globulin. J Clin Virol. 2006 Nov; 37 (3): 168-73.

Correspondencia: Dra. Maren K Machado
Correo electrónico: kmachado@adinet.com.uy